

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 B

*Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes
Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
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.....	42
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.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	76
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	77
4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik – RCT.....	84
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	97

4.3.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	111
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	148
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – RCT	150
4.3.1.3.2.2	Krankheitssymptomatik – RCT	154
4.3.1.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	175
4.3.1.3.2.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	195
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	206
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	213
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	213
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	213
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	213
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	214
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	214
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	216
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	216
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	217
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	217
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	218
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	220
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	220
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	220
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	221
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	222
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	222
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	223
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	233
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	233
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	233
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	233
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	234
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	234
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	235
4.7	Referenzliste.....	235
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		240
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		243

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 245**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in
Studienregistern)..... 246**

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 260

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 279

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	36
Tabelle 4-2: Gründe für das Fehlen von Werten für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 045.....	47
Tabelle 4-3: Übersicht der präsentierten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 045....	53
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-11: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Vinflunin als Chemotherapie der Studie KEYNOTE 045	74
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	77
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016).....	79
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	81
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik.....	84
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Zeit bis zu Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016).....	87

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Zeit bis zu Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	88
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)	93
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	94
Tabelle 4-24: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 9 (Datenschnitt 18.01.2017).....	96
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	97
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016).....	100
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	101
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016).....	107
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	108
Tabelle 4-31: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS zu Woche 9 (Datenschnitt 18.01.2017).....	110
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	111
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)	113
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	114
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)	119
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016).....	127

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	128
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016).....	132
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	133
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016).....	139
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	140
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016).....	143
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	143
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gesamt nach SOC und PT der Studie KEYNOTE 045.....	144
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach SOC und PT der Studie KEYNOTE 045.....	146
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung.....	154
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen.....	157
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen.....	159
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe.....	162
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit.....	164
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit.....	167
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung.....	169
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö.....	172
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/LQ.....	175
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion.....	178

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	180
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion.....	183
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion.....	185
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	188
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) EQ-5D VAS.....	190
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) EQ-5D VAS.....	192
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-69: Übersicht über die Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	207
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	214
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	214
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	215
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	215
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	215
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	218
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	218
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-79: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) auf Endpunktebene.....	224
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	233

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 045 260

Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 045..... 280

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)	80
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	82
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt: 18.01.2017)..	83
Abbildung 5: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	89
Abbildung 6: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	89
Abbildung 7: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlafstörungen der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017) .	90
Abbildung 8: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	90
Abbildung 9: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	91
Abbildung 10: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	91
Abbildung 11: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	92
Abbildung 12: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	102
Abbildung 13: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	102
Abbildung 14: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	103
Abbildung 15: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	103
Abbildung 16: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)	104

Abbildung 17: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	104
Abbildung 18: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	105
Abbildung 19: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	106
Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)....	115
Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	116
Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	117
Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017).....	118
Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045.....	123
Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045.....	124
Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045.....	124
Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045.....	125
Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045.....	125
Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045.....	126
Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045.....	126

Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 045.....	131
Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 045	131
Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045.....	136
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045.....	137
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045.....	137
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen bei Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045.....	138
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045	138
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 045	142
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 045	145
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 045	147
Abbildung 41: Flow Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 045 nach Bellmunt et al. (32).....	278

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinientherapie
2L	Zweitlinientherapie
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All Patients as Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
CYP	Cytochrome P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
(e)EORTC QLQ	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
(e)EQ-5D	(Electronic) EuroQoL-5 Dimensions
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
FAS	Full Analysis Set
FFPE	Formalin Fixed Paraffin Embedded
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HEA	Health Economic Assessment
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IPCW	Inverse-probability-of-censoring Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Integriertes Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LQ	Lebensqualität
MAR	Missing at Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	Nicht anwendbar (Not Applicable)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NYHA	New York Heart Association
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS2	Überleben bis zur zweiten Progression der Krebserkrankung
PRO	Patienten-berichtetes Ereignis (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	Treatment of Physician's Choice
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®)-Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie Vinflunin als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt. Bei Spätrezidiven, die nach einem Zeitraum von sechs bis 12 Monaten auftreten, schließt die zVT zusätzlich eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie ein. Eine konkrete Abgrenzung zwischen Früh- und Spätrezidiven ist laut G-BA aufgrund mangelnder Evidenz nicht möglich.

In Anlehnung an die klinische Praxis betrachtet MSD ferner auch die Behandlung mit Taxanen als geeignete Vergleichstherapie für Patienten. Taxane werden in internationalen Leitlinien als adäquate Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Urothelkarzinoms empfohlen. Infolgedessen erfolgt die Beantwortung der Fragestellung für die patientenindividuell bestimmten Vergleichstherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel. Im Folgenden wird für die Vergleichstherapie zur Vereinfachung lediglich der Begriff „Chemotherapie“ verwendet.

Die Bewertung erfolgt auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) und anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Datenquellen

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Versagen einer Platin-basierten Therapie basiert auf den Ergebnissen der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 045 (Evidenzstufe Ib).

Die Studie KEYNOTE 045 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Vergleichstherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin). Die Studie untersucht neben dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und der Objektiven Ansprechrate auch die o. g. patientenrelevanten Endpunkte.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die benannte Fragestellung zu untersuchen, wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche durchgeführt. Dabei wurde anhand der in Tabelle 4-1 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht, die Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie untersuchen. Die Prüflintervention ist Pembrolizumab als Monotherapie, welche gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet wird. Die vom G-BA benannten Vergleichsinterventionen sind Vinflunin unabhängig der Zeitspanne bis zum Auftreten des Rezidivs und eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie bei Patienten mit einem Spätrezidiv (>6-12 Monate). Es wurden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten berichten, eingeschlossen. Der Behandlungszeitraum bzw. die Studiendauer wurden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden kann.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Time-to-event-Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert, als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 045 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 045 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber patientenindividuell bestimmter Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Behandlung mittels Platin-basierter Therapie.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), dem Vorhandensein von Metastasen in der Leber (Ja vs. Nein), dem Hämoglobinspiegel (<10 g/dl vs. ≥ 10 g/dl) sowie der Dauer seit Abschluss der letzten Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥ 3 Monate) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes. Die Zuweisung eines Patienten zu einer der drei potentiellen Vergleichstherapien wurde bereits vor der Randomisierung festgelegt. Die Verabreichung der Vergleichstherapien erfolgte gemäß folgendem Dosierungsschema:

- Paclitaxel 175 mg/m² alle drei Wochen
- Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen
- Vinflunin 320 mg/m² alle drei Wochen

Von den im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 zur Verfügung stehenden Vergleichstherapieoptionen wurde Vinflunin vom G-BA als zVT benannt. Nachdem die Anzahl der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Therapie des Urothelkarzinoms generell sehr limitiert sind, werden Paclitaxel und Docetaxel trotz fehlender Zulassung in Deutschland bei der Behandlung des Urothelkarzinoms berücksichtigt. Europäische und amerikanische Leitlinien sprechen zudem eine Empfehlung für diese Behandlungsoption aus. Insgesamt umfasst der Vergleichsarm in der Studie KEYNOTE 045 somit Therapieoptionen, die in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen und der Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen. Dabei erfolgt die Zuteilung eines Patienten zu einem der drei Chemotherapeutika innerhalb der Studie nach Ermessen des Prüfarztes, was anhand einer retrospektiven Befragung der Prüfarzte (Treatment of Physician's Choice [TPC]-Survey) nachvollzogen werden kann. Im Hinblick auf die Datenauswertung der Studie KEYNOTE 045 konnte in keiner Endpunktebene ein systematischer Unterschied zwischen den drei Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel statistisch nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die zulassungsbegründende Studie KEYNOTE 045 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (Datenschnitt vom 07.09.2016, Datenschnitt vom 18.01.2017). Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.01.2016 basieren auf der präspezifizierten Interimsanalyse II. Aufgrund der bereits zu diesem Zeitpunkt vorliegenden statistischen Signifikanz im Gesamtüberleben von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie wurde die Studie auf Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) vorzeitig beendet. Auf Anfrage der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency; EMA) wurde ein weiterer Datenschnitt mit längerer Beobachtungszeit zum Zeitpunkt 18.01.2017 ausgewertet. Für einen transparenten und vollständigen Gesamteindruck über den Verlauf der Studie werden die Ergebnisse von beiden Datenschnitten im Abschnitt 4.3.1.3 präsentiert. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse des letztverfügbaren Datenschnitts (18.01.2017). Im Folgenden werden daher die Ergebnisse des

Datenschnitts vom 18.01.2017 detailliert beschrieben und auf Endpunktebene zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert die Tabelle 4A- 1.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (HR=0,70; 95 %-KI: [0,57; 0,86]; $p<0,001$). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu einer Chemotherapie um 30 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 10,3 Monaten und bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, bei 7,4 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 44,4 % im Pembrolizumab-Arm und 30,2 % im Chemotherapie-Arm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Intention to Treat (ITT)-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber einer Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte:

- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,74; 95 %-KI: [0,56; 0,98]; $p=0,035$
- Dyspnoe: HR=0,64; 95 %-KI: [0,49; 0,84]; $p=0,001$
- Schlaflosigkeit: HR=0,73; 95 %-KI: [0,56; 0,96]; $p=0,025$
- Appetitverlust: HR=0,64; 95 %-KI: [0,50; 0,83]; $p<0,001$
- Verstopfung: HR=0,73; 95 %-KI: [0,55; 0,97]; $p=0,030$
- Diarrhö: HR=0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,83]; $p=0,002$

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte:

- Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität (LQ): HR=0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,92]; $p=0,009$
- Körperliche Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; $p=0,010$
- Rollenfunktion: HR=0,66; 95 %-KI: [0,52; 0,83]; $p<0,001$
- Emotionale Funktion: HR=0,59; 95 %-KI: [0,44; 0,78]; $p<0,001$

- Kognitive Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,57; 0,94]; p=0,014
- Soziale Funktion: HR=0,69; 95 %-KI: [0,54; 0,88]; p=0,002

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei den visuellen Analogskalen (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p=0,007) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR=0,72; 95 %-KI: [0,57; 0,92]; p=0,008) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie bei:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt: HR=0,41; 95 %-KI: [0,34; 0,50]; p<0,001
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR=0,70; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; p=0,014
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5): HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,58]; p<0,001
- Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignis: HR=0,52; 95 %-KI: [0,30; 0,90]; p=0,019

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 - Gesamt: HR=0,25; 95 %-KI: [0,18; 0,34]; p<0,001
 - Schwerwiegende Ereignisse: HR=0,17; 95 %-KI: [0,07; 0,40], p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,23; 95 %-KI: [0,14; 0,36], p<0,001
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Gesamt: HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,57]; p<0,001
 - Schwerwiegende Ereignisse: HR=0,21; 95 %-KI: [0,10; 0,43]; p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,25; 95 %-KI: [0,14; 0,46]; p<0,001
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - Gesamt: HR=0,56; 95 %-KI: [0,45; 0,70]; p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,40; 95 %-KI: [0,23; 0,70]; p=0,001
- Untersuchungen
 - Gesamt: HR=0,54; 95 %-KI: [0,40; 0,75], p<0,001

- Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,36; 95 %-KI: [0,21; 0,61], p<0,001
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - Gesamt: HR=0,71; 95 %-KI: [0,53; 0,95], p=0,019
- Erkrankungen des Nervensystems
 - Gesamt: HR=0,35, 95 %-KI: [0,25; 0,49], p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,59], p=0,003
 - Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignis: HR=0,07, 95 %-KI: [0,01; 0,56], p=0,012
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - Gesamt: HR=0,58, 95 %-KI: [0,45; 0,75], p<0,001

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt nach SOC zeigt sich bei Endokrinen Erkrankungen (HR=4,45; 95 %-KI: [1,71; 11,58], p=0,002) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Im Hinblick auf die Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie bei Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gesamt (HR=1,77; 95 %-KI [1,02; 3,06]; p=0,041) und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (HR=4,88; 95 %-KI [1,09; 21,81]; p=0,038).

Für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) ist kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Tabelle 4A- 1: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 045

Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben^f	270	170 (63,0)	10,3 [8,0; 12,3]	272	196 (72,1)	7,4 [6,3; 8,1]	0,70 [0,57; 0,86]	<0,001
Krankheitssymptomatik^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind.10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	266	181 (68,0)	1,4 [0,8; 1,9]	253	168 (66,4)	1,3 [0,8; 1,4]	0,82 [0,66; 1,02]	0,075
Übelkeit und Erbrechen	266	107 (40,2)	7,3 [4,8; 11,8]	253	103 (40,7)	3,6 [3,0; 6,2]	0,74 [0,56; 0,98]	0,035
Schmerzen	266	142 (53,4)	2,1 [1,7; 4,5]	253	133 (52,6)	2,1 [1,6; 3,0]	0,85 [0,67; 1,08]	0,191
Dyspnoe	266	119 (44,7)	5,9 [4,8; 7,7]	253	119 (47,0)	2,3 [2,1; 4,4]	0,64 [0,49; 0,84]	0,001
Schlaflosigkeit	266	110 (41,4)	6,0 [3,5; -]	253	109 (43,1)	3,5 [2,1; 4,6]	0,73 [0,56; 0,96]	0,025
Appetitverlust	266	120 (45,1)	6,0 [3,6; 9,3]	253	130 (51,4)	2,3 [2,1; 3,3]	0,64 [0,50; 0,83]	<0,001
Verstopfung	266	109 (41,0)	7,4 [4,4; -]	253	104 (41,1)	3,4 [2,1; 7,9]	0,73 [0,55; 0,97]	0,030
Diarrhö	266	80 (30,1)	23,5 [9,3; -]	253	89 (35,2)	4,9 [3,5; 10,8]	0,60 [0,44; 0,83]	0,002
Finanzielle Schwierigkeiten	266	75 (28,2)	Not reached [9,3; -]	253	75 (29,6)	9,0 [5,2; -]	0,70 [0,50; 0,98]	0,039
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	266	140 (52,6)	3,5 [2,1; 4,9]	253	131 (51,8)	2,3 [1,9; 3,0]	0,72 [0,56; 0,92]	0,009
Körperliche Funktion	266	149 (56,0)	2,8 [2,1; 3,9]	253	146 (57,7)	2,1 [1,4; 3,0]	0,73 [0,58; 0,93]	0,010
Rollenfunktion	266	151 (56,8)	2,1 [2,1; 4,4]	253	157 (62,1)	1,4 [1,4; 1,5]	0,66 [0,52; 0,83]	<0,001
Emotionale Funktion	266	100 (37,6)	7,8 [6,2; -]	253	110 (43,5)	3,7 [2,5; 5,7]	0,59 [0,44; 0,78]	<0,001
Kognitive Funktion	266	135 (50,8)	4,8 [3,4; 6,2]	253	129 (51,0)	2,1 [2,1; 2,4]	0,73 [0,57; 0,94]	0,014
Soziale Funktion	266	145 (54,5)	3,5 [2,1; 4,8]	253	143 (56,5)	2,1 [1,6; 2,2]	0,69 [0,54; 0,88]	0,002
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	266	129 (48,5)	3,7 [3,4; 6,0]	253	128 (50,6)	2,1 [2,0; 3,0]	0,71 [0,55; 0,91]	0,007
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	266	143 (53,8)	3,4 [2,1; 3,9]	253	145 (57,3)	2,0 [1,4; 2,1]	0,72 [0,57; 0,92]	0,008

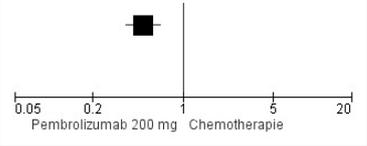
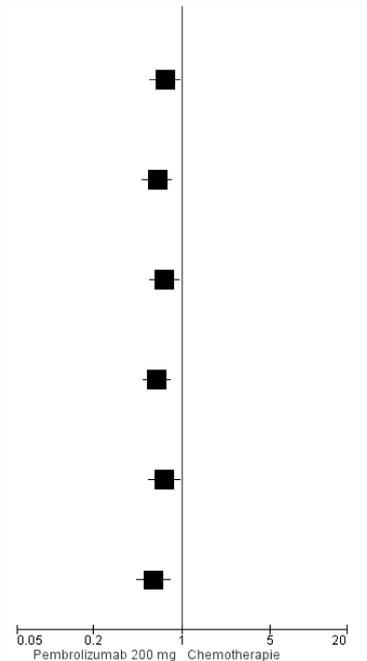
Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse^h								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	266	249 (93,6)	1,7 [1,1; 2,1]	255	251 (98,4)	0,4 [0,3; 0,4]	0,41 [0,34; 0,50]	<0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ⁱ	266	108 (40,6)	53,7 [34,7; 87,1]	255	104 (40,8)	Not reached [22,4; -]	0,70 [0,53; 0,93]	0,014
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	266	145 (54,5)	26,0 [20,1; 34,0]	255	163 (63,9)	4,1 [2,4; 7,1]	0,46 [0,36; 0,58]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	266	26 (9,8)	Not reached [-; -]	255	33 (12,9)	Not reached [-; -]	0,52 [0,30; 0,90]	0,019
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	54 (20,3)	Not reached [-; -]	255	134 (52,5)	9,7 [6,0; 18,1]	0,25 [0,18; 0,34]	<0,001
Endokrine Erkrankungen	266	31 (11,7)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	4,45 [1,71; 11,58]	0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	152 (57,1)	13,0 [10,7; 18,1]	255	175 (68,6)	1,9 [1,0; 3,1]	0,46 [0,36; 0,57]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	158 (59,4)	11,9 [6,1; 18,0]	255	184 (72,2)	3,3 [2,7; 4,7]	0,56 [0,45; 0,70]	<0,001
Untersuchungen	266	79 (29,7)	72,1 [54,1; -]	255	91 (35,7)	Not reached [-; -]	0,54 [0,40; 0,75]	<0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	105 (39,5)	45,0 [33,9; 85,4]	255	98 (38,4)	Not reached [19,3; -]	0,71 [0,53; 0,95]	0,019
Erkrankungen des Nervensystems	266	58 (21,8)	Not reached [92,1; -]	255	106 (41,6)	20,9 [13,0; -]	0,35 [0,25; 0,49]	<0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	116 (43,6)	27,1 [18,1; 34,1]	255	127 (49,8)	9,1 [6,1; -]	0,58 [0,45; 0,75]	<0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	31 (12,2)	Not reached [-; -]	0,17 [0,07; 0,40]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	13 (4,9)	Not reached [102,7; -]	255	33 (12,9)	Not reached [-; -]	0,21 [0,10; 0,43]	<0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	25 (9,4)	Not reached [-; -]	255	80 (31,4)	Not reached [-; -]	0,23 [0,14; 0,36]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	21 (7,9)	102,7 [102,7; -]	255	41 (16,1)	Not reached [-; -]	0,25 [0,14; 0,46]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	22 (8,3)	Not reached [-; -]	255	38 (14,9)	Not reached [-; -]	0,40 [0,23; 0,70]	0,001
Untersuchungen	266	24 (9,0)	Not reached [-; -]	255	45 (17,6)	Not reached [-; -]	0,36 [0,21; 0,61]	<0,001
Erkrankungen des Nervensystems	266	6 (2,3)	Not reached [-; -]	255	18 (7,1)	Not reached [60,6; -]	0,22 [0,08; 0,59]	0,003

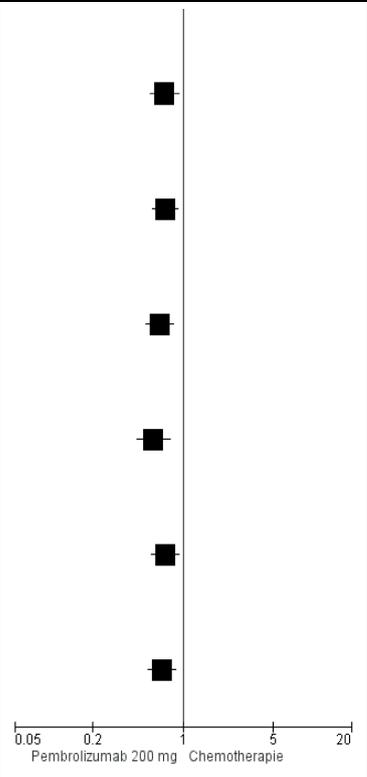
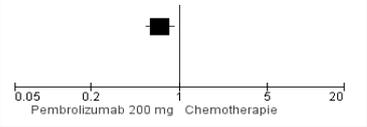
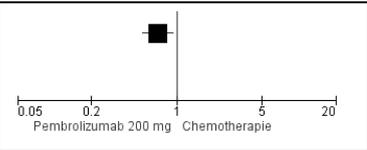
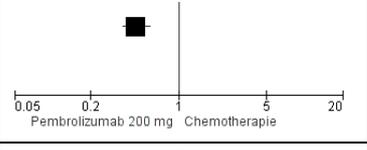
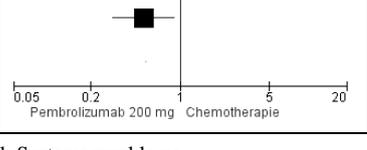
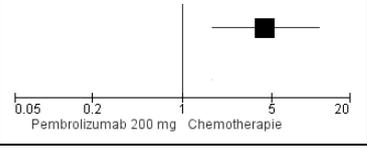
Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten ^j								
Erkrankungen des Nervensystems	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	12 (4,7)	Not reached [-; -]	0,07 [0,01; 0,56]	0,012
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	266	49 (18,4)	92,4 [87,0; -]	255	19 (7,5)	Not reached [-; -]	1,77 [1,02; 3,06]	0,041
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	266	17 (6,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	4,88 [1,09; 21,81]	0,038
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	266	16 (6,0)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	2,21 [0,70; 6,99]	0,177
<p>a: Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin</p> <p>b: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT), mittlere Beobachtungsdauer: 10,4 Monate im Pembrolizumab-Arm, 8,1 Monate im Chemotherapie-Arm.</p> <p>g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>h: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>i: Mittlere Beobachtungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses: 8,6 Monate im Pembrolizumab-Arm, 5,3 Monate im Chemotherapie-Arm.</p> <p>j: Es werden nur Ereignisse nach Systemorganklasse mit signifikanten Effekten gelistet.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala.</p>								

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

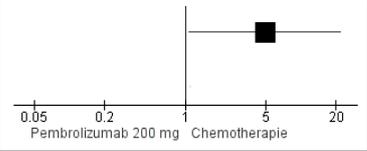
Auf Basis der berichteten Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1) der Studie KEYNOTE 045 lässt sich, wie in Tabelle 4A-2 dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie auf Endpunktebene feststellen.

Tabelle 4A-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,70 [0,57; 0,86] p<0,001 Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 44,4 % vs. 30,2 %	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Übelkeit und Erbrechen: Hazard Ratio 0,74 [0,56; 0,98] p=0,035 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Dyspnoe: Hazard Ratio 0,64 [0,49; 0,84] p=0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Schlaflosigkeit: Hazard Ratio 0,73 [0,56; 0,96] p=0,025 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Appetitverlust: Hazard Ratio 0,64 [0,50; 0,83] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Verstopfung: Hazard Ratio 0,73 [0,55; 0,97] p=0,030 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Diarrhö: Hazard Ratio 0,60 [0,44; 0,83] p=0,002	Beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Globaler Gesundheitsstatus/LQ: Hazard Ratio 0,72 [0,56; 0,92] p=0,009 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Körperliche Funktion: Hazard Ratio 0,73 [0,58; 0,93] p=0,010 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Rollenfunktion: Hazard Ratio 0,66 [0,52; 0,83] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Emotionale Funktion: Hazard Ratio 0,59 [0,44; 0,78] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Kognitive Funktion: Hazard Ratio 0,73 [0,57; 0,94] p=0,014 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Soziale Funktion: Hazard Ratio 0,69 [0,54; 0,88] p=0,002	Beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
EQ-5D VAS	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte: Hazard Ratio 0,71 [0,55; 0,91] p=0,007	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (Mediane Behandlungsdauer: 3,4 Monate vs. 1,5 Monate)				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 0,70 [0,53; 0,93] p=0,014 Anteil der Patienten mit Ereignis: 40,6 % vs. 40,8 %	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Hazard Ratio 0,46 [0,36; 0,58] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 54,5 % vs. 63,9 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Hazard Ratio 0,52 [0,30; 0,90] p=0,019 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,8 % vs. 12,9 %	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse				
Endokrine Erkrankungen	Hazard Ratio 4,45 [1,71; 11,58] p=0,002 Anteil der Patienten mit Ereignis: 11,7 % vs. 2,0 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hazard Ratio 0,71 [0,53; 0,95] p=0,019 Anteil der Patienten mit Ereignis: 39,5 % vs. 38,4 %	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hazard Ratio 0,58 [0,45; 0,75] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 43,6 % vs. 49,8 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hazard Ratio 0,23 [0,14; 0,36] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,4 % vs. 31,4 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hazard Ratio 0,25 [0,14; 0,46] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 7,9 % vs. 16,1 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hazard Ratio 0,40 [0,23; 0,70] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 8,3 % vs. 14,9 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Untersuchungen	Hazard Ratio 0,36 [0,21; 0,61] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,0 % vs. 17,6 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen des Nervensystems	Hazard Ratio 0,22 [0,08; 0,59] p=0,003 Anteil der Patienten mit Ereignis: 2,3 % vs. 7,1 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Nervensystems	Hazard Ratio 0,07 [0,01; 0,56] p=0,012 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,4 % vs. 4,7 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 1,77 [1,02; 3,06] p=0,041 Anteil der Patienten mit Ereignis: 18,4 % vs. 7,5 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 4,88 [1,09; 21,81] p=0,038 Anteil der Patienten mit Ereignis: 6,4 % vs.0,8 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
<p>a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 wurde patientenindividuell im Kontrollarm folgende Chemotherapien ausgewählt: Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin.</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Adverse Events of Special Interest); AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for 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; VAS: Visuelle Analogskala.</p>				

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen einer Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie, wie folgt:

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (HR=0,70; 95 %-KI: [0,57; 0,86]; p<0,001). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu einer Chemotherapie um 30 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 10,3 Monate im Pembrolizumab-Arm und 7,4 Monate im Chemotherapie-Arm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,74; 95 %-KI: [0,56; 0,98]; p=0,035
- Dyspnoe: HR=0,64; 95 %-KI: [0,49; 0,84]; p=0,001

- Schlaflosigkeit: HR=0,73; 95 %-KI: [0,56; 0,96]; p=0,025
- Appetitverlust: HR=0,64; 95 %-KI: [0,50; 0,83]; p<0,001
- Verstopfung: HR=0,73; 95 %-KI: [0,55; 0,97]; p=0,030
- Diarrhö: HR=0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,83]; p=0,002

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Insgesamt kann über die Mehrheit der Symptomskalen hinweg durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine Abschwächung schwerwiegender bzw. eine bedeutsame Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen ein. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,92]; p=0,009
- Körperliche Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; p=0,010
- Rollenfunktion: HR=0,66; 95 %-KI: [0,52; 0,83]; p<0,001
- Emotionale Funktion: HR=0,59; 95 %-KI: [0,44; 0,78]; p<0,001
- Kognitive Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,57; 0,94]; p=0,014
- Soziale Funktion: HR=0,69; 95 %-KI: [0,54; 0,88]; p=0,002

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der VAS des EQ-5D zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p=0,007) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Patienten stellt sich durch die Behandlung mit Pembrolizumab eine bedeutsame bis erhebliche Verbesserung der Lebensqualität ein, die sich ohne Ausnahme in sämtlichen Domänen der erhobenen Fragebögen hinweg widerspiegelt. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung. Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer bisher nicht erreichten deutlichen bis großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Ereignisse, die über mehrere Operationalisierungen hinweg einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufweisen, werden lediglich in der Kategorie mit dem höchsten Schweregrad erwähnt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (HR=0,70; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; p=0,014).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,58]; p<0,001).

Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien bei Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (HR=0,52; 95 %-KI: [0,30; 0,90]; p=0,019).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich in den folgenden SOC ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR=0,71; 95 %-KI: [0,53; 0,95], p=0,019),
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR=0,58, 95 %-KI: [0,45; 0,75], p<0,001).

Dem steht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in der SOC Endokrine Erkrankungen (HR=4,45; 95 %-KI: [1,71; 11,58], p=0,002) gegenüber.

Bei den Spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich in den folgenden SOC ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR=0,23; 95 %-KI: [0,14; 0,36],
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR=0,25; 95 %-KI: [0,14; 0,46]; p<0,001),
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR=0,40; 95 %-KI: [0,23; 0,70]; p<0,001),
- Untersuchungen (HR=0,36; 95 %-KI: [0,21; 0,61], p<0,001) und
- Erkrankungen des Nervensystems (HR=0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,59], p=0,003)

Ferner zeigt sich bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch geführt haben, in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR=0,07, 95 %-KI: [0,01; 0,56], p=0,012) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Im Hinblick auf den Bereich der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie in zwei Kategorien zu verzeichnen:

- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (HR=1,77; 95 %-KI [1,02; 3,06]; p=0,041).
- Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (HR=4,88; 95 %-KI [1,09; 21,81]; p=0,038).

Nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von Pembrolizumab klangen die meisten der Nebenwirkungen wieder ab. Für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) ist kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine weitgehende Vermeidung insbesondere Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) im Vergleich zur Chemotherapie (betroffene Patienten: 54,5 % im Pembrolizumab-Arm, 63,9 % im Chemotherapie-Arm) mit einem sehr viel späteren Eintreten, die durch die negativen Effekte bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen nicht infrage gestellt werden. Zudem konnte auch die Häufigkeit an Unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch geführt haben (9,8 % im Pembrolizumab-Arm, 12,9 % im Chemotherapie-Arm), bedeutsam vermieden werden. Insgesamt zeigt sich für Patienten unter einer Therapie mit Pembrolizumab eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Es kann durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und der Verträglichkeit ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber einer Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei erwachsenen Patienten nach vorheriger Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms mittels Platin-basierter Therapie. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko, das Auftreten schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen und führt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten. Daher ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt.

Im klinischen Alltag existiert bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie bei fortgeschrittenem und metastasierendem Urothelkarzinom. In Deutschland ist Vinflunin die einzige zugelassene Therapieoption, wohingegen in anderen Ländern in der Zweitlinientherapie u. a. auch Paclitaxel oder Docetaxel empfohlen werden. Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe (siehe auch Ausführungen in Modul 3B, Abschnitt 3.2.2). Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu den bisherigen, in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen besser verträgliche Therapieoption darstellt.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie KEYNOTE 045 herangezogen. Die hier gewählten Therapieoptionen für den Kontroll-Arm - Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin - wurden mitunter aufgrund ihres Einsatzes im klinischen Praxisalltag bei dem zugrundeliegenden Patientenkollektiv ausgewählt. Im Hinblick auf die Datenauswertung konnte dabei in keiner Endpunktebene ein systematischer Unterschied zwischen den drei Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel statistisch nachgewiesen werden. Durch dieses homogene Bild des Therapieeffekts wird eine Übertragbarkeit der Gesamtstudienresultate auf die deutsche Versorgungsrealität datenseitig untermauert. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation auch aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf die Versorgungsrealität in Deutschland übertragbar.

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.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Das hier untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patienten, deren Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasierend ist und die während oder nach einer Platin-basierten Therapie voranschreitet. Dabei kann die Erstlinienbehandlung auch im neo-adjuvanten oder adjuvanten Setting stattgefunden haben.

Intervention

Für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie 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 Beratungsanforderungen 2016-B-126 und 2017-B-007 die zVT zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom mit Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie wie folgt fest (3, 4):

Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate):

- Vinflunin

Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6-12$ Monate):

- Vinflunin

oder

- Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Somit ist ungeachtet der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs Vinflunin der einzige in Deutschland zugelassene und empfohlene Wirkstoff, der für eine Therapie nach Versagen einer Platin-basierte Behandlung indiziert ist. Für Patienten mit einem Progress nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie gelten die genannten Therapieoptionen gleichermaßen (3-6). Da zur Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiv keine klaren Grenzen existieren ist Vinflunin unabhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs einsetzbar.

Neben Vinflunin kommen in der deutschen Versorgungsrealität jedoch trotz fehlender Zulassung auch verschiedene Monochemotherapien zum Einsatz. Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel werden neben Vinflunin auch in nationalen und internationalen Leitlinien benannt und für die Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Urothelkarzinom empfohlen (5, 7-9). Da sich die Taxane im Nebenwirkungsprofil von Vinflunin unterscheiden, bieten beide Therapien ein Alternative für die Patienten. MSD sieht daher zusätzlich zu Vinflunin auch Paclitaxel oder Docetaxel als mögliche Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1). Daher erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA als zVT definierten Therapieoption Vinflunin sowie gegenüber Paclitaxel und Docetaxel.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands,*

Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) sind gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (10).

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage von RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Um die in Abschnitt 4.2.1 benannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl der klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlussgründe definiert und in Tabelle 4-1 abgebildet.

Bei der Patientenpopulation handelt es sich um erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie. Die Prüfintervention ist eine Monotherapie mit Pembrolizumab, welches 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 zVT ist Vinflunin, daneben erachtet MSD auch Paclitaxel und Docetaxel als geeignete Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet. Bei Patienten mit einem Spätrezidiv (>6-12 Monate) kann ferner eine Cisplatin-basierte Chemotherapie als zVT in Betracht gezogen werden (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1, (3, 4)). In die Nutzenbewertung werden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV berichten, eingeschlossen. Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden kann.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten unter 18 Jahren • Erstlinientherapie • Andere Vorbehandlung • Andere Erkrankungen
2	Prüfintervention	Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	<ul style="list-style-type: none"> • Vinflunin^a • Paclitaxel^b • Docetaxel^b <p>Bei Patienten mit einem Spätrezidiv (Zeitpunkt des Auftretens >6-12 Monate)^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vinflunin oder • eine Cisplatin-basierte Chemotherapie 	Andere Therapien
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
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen
<p>a: Im Rahmen der Beratungsanforderungen 2016-B-126 und 2017-B-007 vom G-BA benannte zVT (3, 4). b: Aufgrund der deutschen Versorgungsrealität erachtet MSD die Taxane Paclitaxel und Docetaxel als geeignete Vergleichstherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

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.

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 in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A 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 Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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. Die Ergebnisse der Suche ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Suchstrategie befindet sich in Anhang 4-B.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch

eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und 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 für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgt mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis Item 14) und wird im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden Studienberichte herangezogen. Es erfolgt ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Studienregistereinträge, Publikationen). Bei Diskrepanzen zwischen den Angaben im

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese diskutiert und dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien werden anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Alter, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, geografische Region, Hautfarbe, Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung, Histologie, Raucherstatus, Vorliegen von Hirnmetastasen, Hämoglobinwert zu Baseline, Vorliegen von Lebermetastasen, Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie, zur Anzahl der Risikofaktoren (ECOG-Leistungsstatus >0, Hämoglobinkonzentration <10 g/dl, Vorhandensein von Lebermetastasen sowie Zeit seit dem Ende oder dem Abbruch der letzten Therapie <3 Monate), 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) zur immunhistochemischen Ermittlung der PD-L1-Expression, Platinbasierte Vortherapie, Art der Vortherapie, Krankheitsstadium, Ausmaß der Metastasierung, Summe der Zielläsion, Lage des Primärtumors und viszerale Erkrankung.

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 AM-NutzenV (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*) patientenrelevant (10).

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (11, 12). 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 (11-13). Daher werden 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 (14). 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 (15) und EQ-5D (16).

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (15, 17-19). 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 Sozialgesetzbuch (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 (19).

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (20). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (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 (21).

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 (22). Es werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Folgende spezifische unerwünschte Ereignisse werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet:

- 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. Dazu zählen Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, Ereignisse, die mit Infusionen im Zusammenhang stehen sowie Ereignisse, die ein potentiell Risiko darstellen (Myasthenie-Syndrom). Immunologische, serologische und histologische Daten werden ausgewertet, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie KEYNOTE 045 werden im Vergleichsarm drei verschiedene Chemotherapien verabreicht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für eine bessere Lesbarkeit wird im Folgenden stellvertretend für die drei Vergleichspräparate der Begriff „Chemotherapie“ verwendet.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist ein primärer Wirksamkeitsendpunkt der KEYNOTE 045 Studie und ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts zensiert (07.09.2016 sowie 18.01.2017).

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der ITT-Population. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modell, welches nach den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate) adjustiert wird. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der beiden verfügbaren Datenschnitte (07.09.2016 sowie 18.01.2017) dargestellt, die Aussage zum medizinischen Zusatznutzen wird auf den Ergebnissen des letztverfügbaren Datenschnitts (18.01.2017) begründet.

Der Anteil an Patienten, die wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung unter Chemotherapie auf die Behandlung mit einer anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1)/PD-L1-Therapie gewechselt haben, beeinflusst in der Studie KEYNOTE 045 die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Patienten mit einer anti-PD-1/PD-L1-Therapie als Folgetherapie haben eine höhere Wahrscheinlichkeit länger zu leben als Patienten unter einer Chemotherapie. Das kann zu einer Überschätzung des Therapieeffekts der Chemotherapie

führen. In Folge wird der Therapieeffekt von Pembrolizumab in der Auswertung der ITT-Analyse unterschätzt. Um den Einfluss eines Therapiewechsels zu untersuchen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Zweistufiges Verfahren („Two-stage“ Modell) (23): Die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe.
- „Inverse-probability-of-censoring Weighting“ (IPCW) Modell (24): Die Methode adjustiert die ITT-Analyse durch die Gewichtung jedes einzelnen Patienten im Kontrollarm während eines bestimmten Zeitintervalls vor dem Therapiewechsel.
- „Rank-Preserving Structural Failure Time“ (RPSFT) Modell (25): Das Modell basiert auf der Annahme, dass der Behandlungseffekt von Pembrolizumab konstant und unabhängig davon ist, ob die Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Therapiewechsels begonnen hat.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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 Zensierung. Die Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Baseline-Werte werden an Tag 1 zensiert (sprich zum Tag der ersten Behandlungsexposition). Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie den EQ-5D VAS wird die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert geschätzt. Zusätzlich wird für den EQ-5D VAS die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 7 Punkte geschätzt, diese Auswertung jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das HR inklusive 95 %-KI und p-Wert wurde über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (<10 g/dl vs. \geq 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (<3 Monate vs. \geq 3 Monate) geschätzt.

Ergänzend wird die Mittelwertdifferenz und das zugehörige 95 %-KI zu Woche 9 basierend auf dem constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) Modell mit den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (\geq 10 g/dl vs. <10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (<3 Monate vs. \geq 3 Monate) berichtet. Den Analysen liegt die Annahme zugrunde, dass Werte zufällig fehlen (Missing at Random [MAR]). Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote zu Woche 15, bedingt durch vermehrte Studienabbrüche aufgrund von Krankheitsprogression, der Entscheidung des Arztes, unerwünschten Ereignissen oder Tod, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse für diesen Zeitpunkt verzichtet (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Gründe für das Fehlen von Werten für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 045

Studie: KEYNOTE 045	Pembrolizumab	Chemotherapie^a
	(N=266)	(N=254)
	n (%)	n (%)
Woche 15		
Patienten mit fehlenden Werten	87 (32,7)	120 (47,2)
Gründe für das Fehlen von Werten		
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	19 (7,1)	24 (9,4)
Tod	0	0
Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes	0	8 (3,1)
Studienabbruch aufgrund der fortschreitenden Erkrankung	42 (15,8)	55 (21,7)
Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	20 (7,5)	16 (6,3)
Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Patienten	1 (0,4)	13 (5,1)
Studienabbruch aufgrund von vollständigem Ansprechen	0	0
Studienabbruch aus anderen Gründen	1 (0,4)	1 (0,4)
Patient verstorben	0	1 (0,4)
Keine geplante Visite	4 (1,5)	2 (0,8)
a: Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin).		

Die Analyse der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf den Daten aller randomisierter 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). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse der beiden verfügbaren Datenschnitte (07.09.2016 sowie 18.01.2017) dargestellt, die Aussage zum medizinischen Zusatznutzen wird auf den Ergebnissen des letztverfügbaren Datenschnitts (18.01.2017) begründet.

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Die Analyse des Anteils von Patienten mit mindestens einem Ereignis ist in der vorliegenden Datensituation keine adäquate Analysemethode, da wegen der unterschiedlich langen Behandlungsdauer (im Median 3,4 Monate im Pembrolizumab-Arm und 1,5 Monate im Chemotherapie-Arm) das Risiko im Vergleichsarm unterschätzt wird. Es werden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten

Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA (Version 19.0) kodiert (26). Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression eines malignen Neoplasmas“ und „Progression einer Erkrankung“, die nicht im Zusammenhang mit dem Medikament stehen, werden wie im Studienbericht aus der Auswertung von unerwünschten Ereignissen ausgeschlossen.

Die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse berücksichtigt alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (All Patients as Treated [APaT]-Population). Das HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) wird über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate) geschätzt. Folgende Zensierungsregeln wurden bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse verwendet: Für unerwünschte Ereignisse Zensierung 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder Tod und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zensierung 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder Tod. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse die Ergebnisse der beiden verfügbaren Datenschnitte (07.09.2016 sowie 18.01.2017) dargestellt, die Aussage zum medizinischen Zusatznutzen wird auf den Ergebnissen des letztverfügbaren Datenschnitts (18.01.2017) begründet.

Überblick über die präsentierten Datenschnitte der KEYNOTE 045

Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.09.2016 basieren auf der präspezifizierten Interimsanalyse II. Aufgrund der bereits zu diesem Zeitpunkt vorliegenden statistischen Signifikanz im Gesamtüberleben von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie wurde die Studie auf Empfehlung des unabhängigen DMC vorzeitig beendet und in die Phase der Nachbeobachtung überführt. Auf Anfrage der EMA wurde ein weiterer Datenschnitt mit längerer Beobachtungszeit zum Zeitpunkt 18.01.2017 ausgewertet. Für einen transparenten und vollständigen Gesamteindruck über den Verlauf der Studie werden die Ergebnisse von beiden Datenschnitten im Abschnitt 4.3.1.3 präsentiert. Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts unterliegen keiner relevant höheren Unsicherheit als die der Interimsanalyse II. Infolgedessen erfolgt die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab auf Grundlage des neuesten Datenschnitts vom 18.01.2017, um den längeren Beobachtungszeitraum in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

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 Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt.

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.

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 Studie KEYNOTE 045 wird eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Während die Hauptanalyse auf Grundlage der ITT-Population erfolgt, werden deren Ergebnisse anhand von weiteren Analyseformen auf Robustheit hin überprüft. Im Fokus steht hierbei die Untersuchung einer möglichen Unsicherheit durch Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm zu einer anti-PD-1/PD-L1-Therapie. Die Berechnungen erfolgen unter Verwendung einer Adjustierung auf diesen Effekt mittels drei unterschiedlicher Methoden:

- Two-stage Modell
- Inverse-probability-of-censoring Weighting (IPCW) Modell
- Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell (Präspezifiziert)

Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 beim Gesamtüberleben berichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA auch Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1/2) und
- Geografischer Region (EU vs. Nicht-EU)

berichtet. Für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere wird – abweichend von der präspezifizierten Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung – eine unterteilte Darstellung in ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1/2 gewählt. Grund dafür ist die geringe Anzahl an Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 2 (vgl. Tabelle 4-10).

Zudem werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die folgende Subgruppen dargestellt:

- Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
- Hämoglobinwert (≥10 g/dl vs. <10 g/dl)
- Vorliegen von Lebermetastasen (Nein vs. Ja)

- Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (≥ 3 Monate vs. < 3 Monate)
- Anzahl der Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3-4)⁷
- Ausprägung der PD-L1 Expression (PD-L1 CPS < 1 % vs. CPS ≥ 1 %; CPS < 10 % vs. CPS ≥ 10 %)
- Platin-basierte Vortherapie (Carboplatin vs. Cisplatin)
- Art der Vortherapie (Neoadjuvant vs. Adjuvant vs. Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie)
- Therapie nach Ermessen des Arztes (Vinflunin vs. Paclitaxel vs. Docetaxel).

Die folgenden a priori definierten Subgruppen werden zusätzlich für den primären Endpunkt der Studie KEYNOTE 045 (Gesamtüberleben) dargestellt:

- Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)
- Histologie (Rein Urothel vs. Überwiegend Urothel)
- Raucherstatus (Aktiver/Ehemaliger Raucher vs. Nie-Raucher).

Zusätzlich wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für alle patientenrelevanten Endpunkte eine weitere Subgruppenanalyse nach der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Behandlungsoption im Kontrollarm durchgeführt (Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten). Diese Analyse wird im Folgenden begründet: Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen nach Versagen einer Platin-basierten Erstlinientherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom sind begrenzt. Die in der Studie KEYNOTE 045 gewählten Therapieoptionen im Chemotherapie-Arm – Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin – wurden aufgrund ihres Einsatzes im klinischen Praxisalltag, der Evidenz aus vorangegangenen klinischen Studien in diesem Patientenkollektiv, der Empfehlung in Leitlinien sowie der Position von Meinungsbildern ausgewählt. Die Prüfarzte konnten damit für jeden Patienten individuell vor Randomisierung zwischen Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin wählen. In Deutschland ist Vinflunin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie zugelassen und empfohlen (5, 6). Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel werden neben Vinflunin auch in nationalen und internationalen Leitlinien benannt und für die Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Urothelkarzinom empfohlen (5, 7-9). Da sich die Taxane im Nebenwirkungsprofil von Vinflunin unterscheiden, bieten beide Therapien ein Alternative für Patienten, bei denen eine Therapie mit Vinflunin nicht angezeigt ist (siehe auch Modul 3B, Abschnitt 3.2.2). Aufgrund der vielfältigen klinischen Praxis wurde die Rationale für die Wahl einer der Chemotherapie in der Studie KEYNOTE 045 im Rahmen einer retrospektiven

⁷ Risikofaktoren nach Bellmunt und Sonpavde (27, 28): ECOG-Leistungsstatus > 0 , Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl, Vorhandensein von Lebermetastasen sowie Zeit seit dem Ende oder dem Abbruch der letzten Therapie < 3 Monate.

Befragung („Treatment of Physician’s Choice“, TPC) erfasst. Um die Versorgungssituation in Deutschland abzubilden, wird im vorliegenden Dossier der Therapieeffekt von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin sowie einer begründeten „Off-Label“-Therapie der Taxane untersucht. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für Vinflunin geeignet waren, werden für die begründete „Off-Label“-Anwendung in Betracht gezogen.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Subgruppen können dabei in zwei Gruppen eingeteilt werden: a priori definierte Subgruppenanalysen sowie a posteriori definierte Subgruppenanalysen. Eine Übersicht über alle präsentierten Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Die Überprüfung einer potenziellen Effektmodifikation erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer:

- Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG ist ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation anzusehen (22).
- Liegt ein Beleg auf Effektmodifikation vor, wird anhand der Lage der Effektschätzer untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt.
- Bei einer quantitativen Interaktion sind die Effektschätzer gleichgerichtet. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Zusatznutzenaussagen für die Subgruppen auf die Gesamtstudienpopulation übertragbar sind.
- Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Zusatznutzenaussagen für die Subgruppen nicht auf die Gesamtstudienpopulation übertragbar sind

Tabelle 4-3: Übersicht der präsentierten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 045

Subgruppenmerkmal	Gesamtüberleben	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	A priori	Post hoc
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	A priori	Post hoc
ECOG-Leistungsstatus ^a (0 vs. 1/2)	A priori	Post hoc
Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)	A priori	Post hoc
Geografische Region (EU vs. Nicht-EU)	A priori	Post hoc
Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)	A priori	

Subgruppenmerkmal	Gesamtüberleben	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Histologie (Urothel vs. Überwiegend Urothel)	A priori	
Raucherstatus (Aktiver/Ehemaliger Raucher vs. Nie-Raucher)	A priori	
Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl)	A priori	Post hoc
Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein)	A priori	Post hoc
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)	A priori	Post hoc
Anzahl an Risikofaktoren ^b (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3-4)	Post hoc	Post hoc
Ausprägung der PDL-1 Expression (CPS < 1 % vs. CPS ≥ 1 %)	A priori	Post hoc
Ausprägung der PDL-1 Expression (CPS < 10 % vs. CPS ≥ 10 %)	A priori	Post hoc
Platinum-basierte Vortherapie (Carboplatin vs. Cisplatin)	A priori	Post hoc
Art der Vortherapie (Neoadjuvant vs. Adjuvant vs. 1L vs. 2L)	A priori	Post hoc
Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Vinflunin)	A priori	Post hoc

Subgruppenmerkmal	Gesamtüberleben	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten (Vinflunin + Taxane „Off-Label“ ^c)	Post hoc	Post hoc
<p>a: ECOG-Leistungsstatus: (0) Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung (1) Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich (2) Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen. Für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere wird – abweichend von der präspezifizierten Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung – eine unterteilte Darstellung in ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1/2 gewählt. Grund dafür ist die geringe Anzahl an Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 2.</p> <p>b: Risikofaktoren: ECOG-Leistungsstatus >0, Hämoglobinwert <10 g/dl, Vorliegen von Lebermetastasen und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie <3 Monate.</p> <p>c: Die „Off-Label“ Therapie mit Taxanen wird durch die Antworten der TPC Befragung begründet. Weitere Ausführungen zur Durchführung der Befragung sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 und zur Auswertung in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben.</p> <p>1L: Erstlinientherapie; 2L: Zweitlinientherapie; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician’s Choice.</p>		

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden ausschließlich die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts vom 18.01.2017 dargestellt. Die Auswertungen des ersten Datenschnitts vom 07.09.2016 stehen im Einklang zu den Auswertungen des zweiten Datenschnitts (29).

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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. 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“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch

⁸ 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.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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 untersuchen¹³.

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).*

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Auf eine Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung ein indirekter Vergleich entfällt.

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 4-4: 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 012 ^a	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 42 Monate	Kohorte C: Patienten mit Urothelkarzinom Pembrolizumab 10 mg/kg i. v. alle zwei Wochen
KEYNOTE 045	ja	ja	laufend ^b	Geschätzte Studiendauer: 29 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: Paclitaxel 175 mg/m ² i. v. alle drei Wochen ODER Docetaxel 75 mg/m ² i. v. alle drei Wochen ODER Vinflunin 320 mg/m ² i. v. alle drei Wochen
3475-193	nein	nein ^c	laufend	Geschätzte Studiendauer: 36 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: Placebo (Kochsalzlösung)
3475-696	nein	nein ^c	laufend	Geschätzte Studiendauer: 38 Monate	Teil I (Safety phase) Vinflunin 280/320 mg/m ² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Teil IIb (Randomisierte Untersuchung): Interventionsarm Vinflunin 280/320 mg/m ² i. v. alle drei Wochen in

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: Vinflunin 280/320 mg/m ² i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 143	nein	nein ^c	laufend	Geschätzte Studiendauer: 33 Monate	Interventionsarm: Acalabrutinib in Kombination mit Pembrolizumab Kontrollarm: Pembrolizumab
<p>a: Die Studie KEYNOTE 012 ist eine Phase-Ib-Studie mit mehreren Kohorten. Sie ist Teil des Zulassungsdossiers, weshalb die relevante Kohorte C (Patienten mit fortgeschrittenem und metastierendem Urothelkarzinom nach Platinbasierter Therapie) mit in diese Tabelle aufgenommen wurde.</p> <p>b: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber Chemotherapie wurde die Studie zum Zeitpunkt der Interimsanalyse II (07.09.2016) vorzeitig beendet.</p> <p>c: Beteiligung im Rahmen einer Kollaboration</p> <p>i. v.: Intravenös.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 4-4 ist der 01.08.2017.

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

Tabelle 4-5: 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 012 – Kohorte C	Abweichende Dosierung (A2), Vergleichstherapie nicht erfüllt (A3)
3475-193	Vergleichsarm nicht erfüllt (A3), kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
3475-696	Pembrolizumab in Kombinationstherapie (A2), kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
KEYNOTE 143	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 nach vorheriger Platin-basierter Therapie 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 314 als nicht themenrelevant klassifiziert. Zwei Publikationen wurde auf Volltextebene ausgeschlossen, da keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet wurden bzw. da es sich nicht um eine Vollpublikation handelte (30, 31). Die verbleibende Publikation berichtet Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 045 (32).

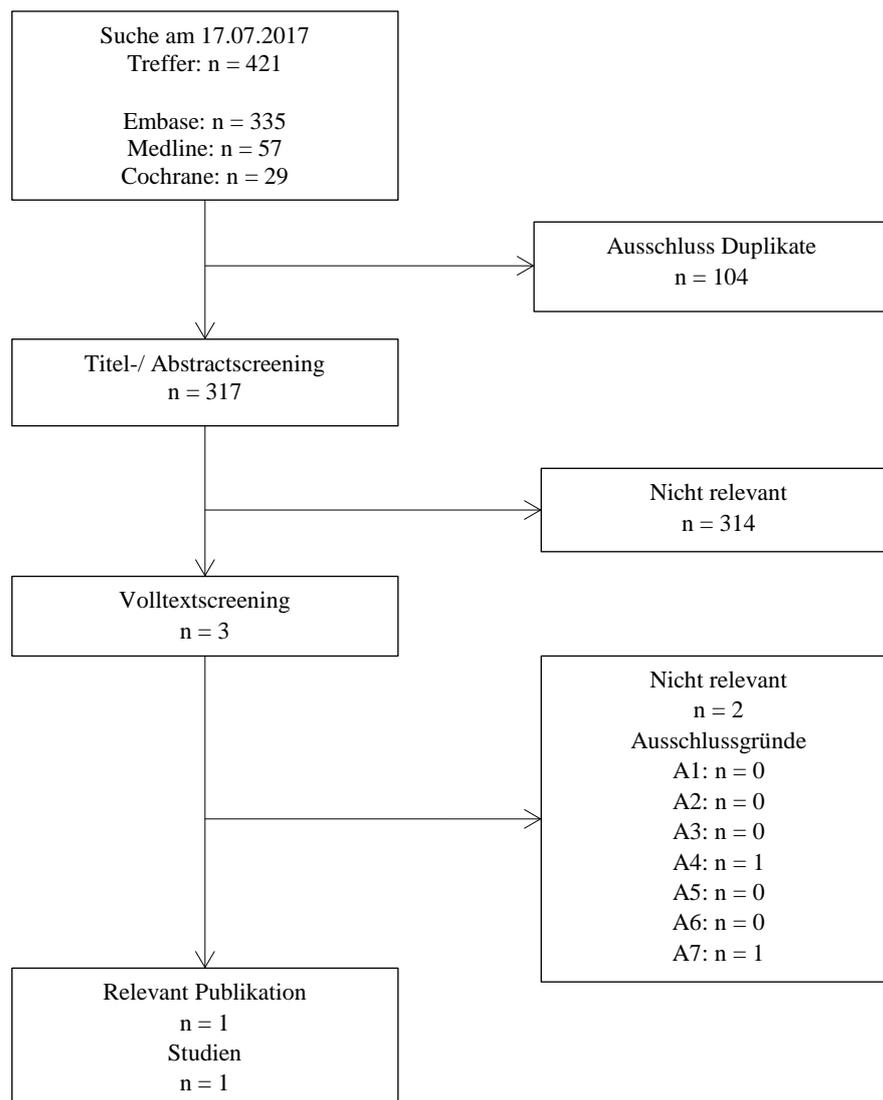


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Die Recherche wurde am 18.07.2017 durchgeführt. Die Suche ergab eine relevante Studie zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgeführt.

Tabelle 4-6: 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 pharmazeutische n Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 045	clinicaltrials.gov (33), EU CTR (34), ICTRP WHO (35), PharmNet.Bund (36)	ja	ja	laufend ^b
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber Chemotherapie wurde die Studie zum Zeitpunkt der Interimanalyse II (07.09.2016) vorzeitig beendet.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 4-6 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 4-7: 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						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 045	ja	ja	nein	ja (37)	ja (33-36)	ja (32)
<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>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 045	Randomisiert Phase-III Multizentrisch Offen Aktivkontrolliert	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie ^a	Pembrolizumab (N=270) Chemotherapie ^b (N=272)	Screening: 42 Tage vor Randomisierung Behandlung mit Pembrolizumab oder Chemotherapie bis zum: - Bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder Erreichen der maximalen Behandlungs- dauer ^c - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage nach letzter Verabreichung des Arzneimittels zur Erhebung von unerwünschten	120 Zentren in 29 Ländern: Japan Vereinigte Staaten Israel Italien Spanien Frankreich Ungarn Taiwan Österreich Dänemark Deutschland Türkei Australien Niederlande Südkorea Belgien Kanada Chile Neuseeland Norwegen Portugal Rumänien Vereinigtes	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrage, Krankheits- symptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Ereignissen oder nach Therapiewechsel ^d ; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von klinischem Interesse Der Überlebensstatus wird bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse weiter erhoben: - Versterben des Patienten - Zurückziehen der Einverständniserklärung Die geplante Studiendauer waren 30 Monate. Überlebensnachbeobachtung hinsichtlich Gesamtüberleben: alle drei Monate	Königreich Irland Peru Polen Puerto Rico Singapur Schweden Beginn: 23.10.2014 Datenschnitt: 07.09.2016 ^e Datenschnitt: 18.01.2017 ^f	
<p>a: Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung erhalten haben, mussten ihre letzte Behandlung mindestens 12 Monate vor der Diagnose der metastasierenden Erkrankung erhalten haben.</p> <p>b: Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin. Eine Auswahl der geeigneten Therapieoption erfolgte vor Randomisierung für alle Studienpatienten. Mit der Zuweisung eines Patienten in den jeweiligen Therapiearm durch die Randomisierung wurde festgelegt, ob die vorher ausgewählte Chemotherapie oder Pembrolizumab verabreicht wurde.</p>						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>c: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 24 Monate. Bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder bei partiellem Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression eine Behandlung mit Pembrolizumab neu beginnen („second course phase“). Die Interventionen im Chemotherapie-Arm wurden gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation angewendet, eine maximale Behandlungsdauer für die jeweilige Therapie ist hier nicht zu entnehmen (6, 38, 39). Im Rahmen der Studie wurden 4-6 Zyklen für die jeweilige Therapie angewendet.</p> <p>d: Patienten im Chemotherapie-Arm konnten nach bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) zu einer Folgetherapie wechseln.</p> <p>e: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber Chemotherapie wurde die Studie zum Zeitpunkt der Interimanalyse II (07.09.2016) vorzeitig beendet.</p> <p>f: In der vorliegenden Nutzenbewertung werden in Ergänzung zum Studienbericht die Ergebnisse beider verfügbarer Datenschnitte (07.09.2016 sowie 18.01.2017) dargestellt, um die Nachhaltigkeit von Pembrolizumab anhand eines längeren Beobachtungszeitraums zu zeigen.</p> <p>RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab	Chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 045	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen erlaubten Behandlungsdauer, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	Chemotherapie ^a : Paclitaxel 175 mg/m ² als intravenöse Infusion alle drei Wochen Docetaxel 75 mg/m ² als intravenöse Infusion alle drei Wochen Vinflunin 320 mg/m ² als intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	<u>Begleitmedikationen</u> , die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungs-phase: - Antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien - Operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie - Bisphosphonate oder anti-RANKL- Inhibitoren - Starke Inhibitoren oder Induktoren des CYP3A4 Enzyms QT/QTc- verlängernde Medikationen bei Vinflunin-Patienten
a: Eine Auswahl der geeigneten Therapieoption erfolgte vor Randomisierung für alle Studienpatienten. Mit der Zuweisung eines Patienten in den jeweiligen Therapiearm durch die Randomisierung wurde festgelegt, ob die vorher ausgewählte Chemotherapie oder Pembrolizumab verabreicht wurde.			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 045 ^a	
	Pembrolizumab N ^b =270	Control N ^b =272
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	66,0 (10,2)	65,1 (9,2)
Median (Spannweite)	67,0 [29,0; 88,0]	65,0 [26,0; 84,0]

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 045 ^a	
	Pembrolizumab N ^b =270	Control N ^b =272
Geschlecht		
Männlich	200 (74,1)	202 (74,3)
Weiblich	70 (25,9)	70 (25,7)
ECOG-Leistungsstatus^c		
0	120 (44,4)	106 (39,0)
1	143 (53,0)	158 (58,1)
2	2 (0,7)	4 (1,5)
Unbekannt	5 (1,9)	4 (1,5)
Geografische Region: EU		
EU	106 (39,3)	117 (43,0)
Nicht-EU	164 (60,7)	155 (57,0)
Geografische Region: Ostasien		
Ostasien	58 (21,5)	48 (17,6)
Nicht-Ostasien	212 (78,5)	224 (82,4)
Hautfarbe		
Weiß	188 (69,6)	201 (73,9)
Nicht-Weiß	70 (25,9)	63 (23,2)
Unbekannt	12 (4,4)	8 (2,9)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	34,9 (37,2)	36,7 (41,3)
Median (Spannweite)	21,4 [2,4; 241,1]	22,9 [3,2; 285,9]
Histologie		
Rein Urothel	186 (68,9)	199 (73,2)
Überwiegend Urothel	82 (30,4)	73 (26,8)
Andere	2 (0,7)	0
Unbekannt	0	0
Raucher		
Nie	104 (38,5)	83 (30,5)
Ehemalig	136 (50,4)	148 (54,4)
Aktiv	29 (10,7)	38 (14,0)
Unbekannt	1 (0,4)	3 (1,1)
Vorliegen von Hirnmetastasen		
Nein	268 (99,3)	267 (98,2)
Ja	2 (0,7)	5 (1,8)
Haemoglobinwert zu Baseline^d		
<10 g/dl	43 (15,9)	44 (16,2)
≥10 g/dl	219 (81,1)	224 (82,4)
Unbekannt	8 (3,0)	4 (1,5)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 045 ^a	
	Pembrolizumab N ^b =270	Control N ^b =272
Vorliegen von Lebermetastasen		
Ja	91 (33,7)	95 (34,9)
Nein	179 (66,3)	177 (65,1)
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie		
<3 Monate	103 (38,1)	104 (38,2)
≥3 Monate	167 (61,9)	168 (61,8)
Risikoscore		
0	54 (20,0)	45 (16,5)
1	96 (35,6)	97 (35,7)
2	66 (24,4)	80 (29,4)
3-4	45 (16,7)	45 (16,5)
Unbekannt	9 (3,3)	5 (1,8)
PD-L1 CPS 1 %		
PD-L1 CPS <1 %	151 (55,9)	147 (54,0)
PD-L1 CPS ≥1 %	110 (40,7)	120 (44,1)
Unbekannt	9 (3,3)	5 (1,8)
PD-L1 CPS 10 %		
PD-L1 CPS <10 %	186 (68,9)	176 (64,7)
PD-L1 CPS ≥10 %	74 (27,4)	90 (33,1)
Unbekannt	10 (3,7)	6 (2,2)
Platin-basierte Vortherapie		
Cisplatin	199 (73,7)	214 (78,7)
Carboplatin	70 (25,9)	56 (20,6)
Andere (Oxaliplatin, Nedaplatin)	1 (0,4)	2 (0,7)
Art der Vortherapie		
Neoadjuvant	19 (7,0)	22 (8,1)
Adjuvant	12 (4,4)	31 (11,4)
Erstlinientherapie	184 (68,1)	158 (58,1)
Zweitlinienbehandlung	55 (20,4)	59 (21,7)
Drittlinientherapie	0	2 (0,7)
Krankheitsstadium		
I	0	0
II	1 (0,4)	0
III	0	0
IV	269 (99,6)	272 (100)
Ausmaß der Metastasierung		
MX	0	0
M0	6 (2,2)	8 (2,9)
M1	264 (97,8)	264 (97,1)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 045 ^a	
	Pembrolizumab N ^b =270	Control N ^b =272
Summe der Zielläsion (längster Durchmesser)		
<Median	132 (48,9)	114 (41,9)
≥Median	116 (43,0)	138 (50,7)
Unbekannt	22 (8,1)	20 (7,4)
Summe der Zielläsion (längster Durchmesser)^c		
Patienten mit Daten	248	252
Mittelwert (SD)	100,0 (84,4)	98,6 (72,4)
Median (Spannweite)	75,5 [15,0; 469,0]	86,0 [11,0; 524,0]
Lage des Primärtumors		
Oberer Harntrakt	38 (14,1)	37 (13,6)
Unterer Harntrakt	232 (85,9)	235 (86,4)
Viszerale Erkrankung (viszerale Metastasen)		
Viszerale Erkrankung (viszerale Metastasen)	241 (89,3)	234 (86,0)
Ausschließlich Lymphknoten	28 (10,4)	38 (14,0)
Unbekannt	1 (0,4)	0
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017.</p> <p>b: Intention to Treat (ITT)-Analyse.</p> <p>c: Bei 9 von 10 Patienten (5 im Pembrolizumab-Arm; 4 im Chemotherapie-Arm) mit fehlenden Werten in dieser Kategorie konnte ein ECOG-Status nach Randomisierung und vor oder an Tag 1 von Zyklus 1 erhoben werden.</p> <p>d: 10 von 13 Patienten (6 im Pembrolizumab-Arm; 4 im Chemotherapie-Arm) mit fehlenden Werten in dieser Kategorie wiesen keine fehlenden Werte nach Randomisierung und vor oder an Tag 1 von Zyklus 1 auf.</p> <p>e: Krebserkrankung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), erhoben durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung.</p> <p>Die in dieser Tabelle dargestellten Baseline-Werte wurden vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Standardabweichung.</p>		

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit von Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie untersucht.

Die Studie KEYNOTE 045 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter

Therapie. Für eine bessere Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier stellvertretend für die drei Vergleichspräparate der Begriff „Chemotherapie“ verwendet.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens bzw. der maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten. Die Patienten, die entweder 24 Monate Behandlung oder ein vollständiges Ansprechen nach mindestens zwei Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Im Falle einer späteren bestätigten Krankheitsprogression konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden. Im Verlauf der Studie brachen 217 Patienten (81,6 %) die Therapie mit Pembrolizumab und 252 Patienten (98,8 %) eine Chemotherapie im Vergleichsarm ab. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation waren Fortschreiten der Krebserkrankung, Nebenwirkungen, klinische Progression und die Entscheidung des Arztes. Im Pembrolizumab-Arm brachen 162 Patienten (60,0 %) und im Chemotherapie-Arm 205 Patienten (75,4 %) die Studie ab. Die mediane Behandlungsdauer betrug unter Pembrolizumab 3,4 Monate, während unter Chemotherapie 1,5 Monate (Median) erreicht wurden.

Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (Datenschnitt vom 07.09.2016, Datenschnitt vom 18.01.2017). Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.09.2016 basieren auf der präspezifizierten Interimsanalyse II. Aufgrund der bereits zu diesem Zeitpunkt vorliegenden statistischen Signifikanz im Gesamtüberleben von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie wurde die Studie auf Empfehlung des unabhängigen DMC vorzeitig beendet. Auf Anfrage der EMA wurde ein weiterer Datenschnitt mit längerer Beobachtungszeit zum Zeitpunkt 18.01.2017 ausgewertet. Bei einer bestätigten Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) konnten Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie betrug zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Pembrolizumab-Arm 25,2 % und im Chemotherapie-Arm 33,5 % (07.09.2016). Der Anteil einer immunonkologischen Folgetherapie (anti-PD-1/PD-L1-Therapie) lag bei 0,7 % im Pembrolizumab-Arm und 12,9 % im Chemotherapie-Arm zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (07.09.2016) (32). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (18.01.2017) war der Anteil einer immunonkologischen Folgetherapie (anti-PD-1/PD-L1-Therapie) 2,6 % im Pembrolizumab-Arm und 14,3 % im Chemotherapie-Arm. Insgesamt erhielten 18 Patienten (6,6 %) im Chemotherapie-Arm Pembrolizumab als Folgetherapie. Durch ein Protokoll-Amendment der Studie KEYNOTE 045 vom 14.12.2016 wurde ein Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm bei entsprechender Eignung erlaubt (40).

Das mittlere Alter der Patienten betrug 66,0 Jahre im Pembrolizumab-Arm und 65,1 Jahre im Chemotherapie-Arm. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten hatten vor Studienbeginn keine adjuvante (95,6 % im Pembrolizumab-Arm, 88,6 % im Chemotherapie-Arm) oder neoadjuvante (93,0 % im Pembrolizumab-Arm, 91,9 % im Chemotherapie-Arm) Therapie erhalten. Bei 95,6 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 96,0 % der Patienten im

Chemotherapie-Arm waren Fernmetastasen nachweisbar, damit befanden sich die Patienten fast ausnahmslos im Krankheitsstadium IV. Bei 85,9 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und bei 86,4 % der Patienten im Chemotherapie-Arm war der Primärtumor im unteren Harntrakt lokalisiert. Viszerale Metastasen lagen bei 89,3 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und bei 86,0 % der Patienten im Chemotherapie-Arm vor. Die Patientencharakteristika sind in ihrer Gesamtheit in beiden Studienarmen vergleichbar (Tabelle 4-10). Die mediane Nachbeobachtungszeit der ITT-Population betrug in beiden Studienarmen 18,5 Monate.

Die teilnehmenden Studienzentren befanden sich überwiegend in der nicht-ostasiatischen Region (78,5 % im Pembrolizumab-Arm, 82,4 % im Chemotherapie-Arm). Entsprechend war der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe mit 69,6 % im Pembrolizumab-Arm und 73,9 % im Chemotherapie-Arm recht ausgeprägt. Insgesamt sind aufgrund der demografischen Merkmale in der Studie KEYNOTE 045 die untersuchten Patienten mit typischen Patienten in Deutschland vergleichbar (siehe Tabelle 4-10). Ferner wurde die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität im Hinblick auf die drei angewandten Chemotherapien im Vergleichsarm datenseitig überprüft. Hierzu wurde eine Subgruppenanalyse zur Ermittlung möglicher unterschiedlicher Studieneffekte zwischen Pembrolizumab und den Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel durchgeführt. Dabei konnten keine systematischen Unterschiede statistisch identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Durch das homogene Bild des Therapieeffekts wird eine Übertragbarkeit der Gesamtstudienresultate auf die deutsche Versorgungsrealität und somit auf die zVT datenseitig untermauert.

Die Studie KEYNOTE 045 berichtet neben dem Gesamtüberleben, dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (primäre Endpunkte) und der Objektiven Ansprechrates die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Die Randomisierung in der Studie KEYNOTE 045 erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), dem Vorhandensein von Metastasen in der Leber (Ja vs. Nein), dem Hämoglobinspiegel (≥ 10 g/dL vs. < 10 g/dL) sowie der Dauer seit Abschluss der letzten Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen (N=270) oder Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (N=272). Als Chemotherapie standen drei verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl:

- Paclitaxel 175 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen
- Docetaxel 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen
- Vinflunin 320 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen

Diese im internationalen Umfeld der Studie gewählten Therapieoptionen für den Kontrollarm - Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin - wurden aufgrund ihres Einsatzes im klinischen Praxisalltag, der Evidenz aus vorangegangenen klinischen Studien und der Empfehlung von in der Fachwelt anerkannten Ärzten im Anwendungsgebiet bei diesem Patientenkollektiv

ausgewählt. Aufgrund der unterschiedlichen Verfügbarkeit in einzelnen Ländern, der Unterschiede beim Zulassungsstatus und den Empfehlungen konnten die Prüfarzte im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 für jeden Patienten individuell vor Randomisierung zwischen Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin wählen. In Deutschland ist Vinflunin die einzige zugelassene und empfohlene Therapieoption (5, 6), während in anderen Ländern wie z. B. den Vereinigten Staaten von Amerika weder eine Zulassung noch die Verfügbarkeit gegeben ist. Die Experten des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sprechen sich hingegen in der Zweitlinientherapie u. a. für Paclitaxel oder Docetaxel aus (41). Auf europäischer Ebene wird sowohl Vinflunin als auch die Therapie mittels Taxanen empfohlen (7).

Aufgrund einer limitierten Anzahl an Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie hat sich bislang noch kein Therapiestandard etabliert. Da Vinflunin im deutschen Versorgungskontext die einzig zugelassene Therapieoption innerhalb der Studie KEYNOTE 045 darstellt, wurde die Therapierationale für diese Option im Rahmen einer retrospektiven Befragung („Treatment of Physician’s Choice“, TPC) erhoben (42). Diese umfasst die Ergebnisse für alle 542 Patienten (Rücklaufquote 100 %) der Studie. Nach Ermessen der Prüfarzte waren zu Studienbeginn 177 Patienten (32,7 %) für Vinflunin als Chemotherapie geeignet und 364 Patienten (67,2 %) nicht geeignet (Tabelle 4-11). Die in Tabelle 4-11 genannten Gründe für die Therapierationale verdeutlichen, dass die Entscheidung eines Prüfarztes für oder gegen eine Chemotherapie mit Vinflunin auf Basis der individuellen Situation (z. B. Verfügbarkeit, Bedenken hinsichtlich des Risiko-Nutzen-Profiles, der Effektivität oder des Sicherheitsprofils) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde.

Tabelle 4-11: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Vinflunin als Chemotherapie der Studie KEYNOTE 045

Antworten der TPC Befragung zur Therapierationale von Vinflunin als Chemotherapie im Rahmen der KEYNOTE 045	Randomisierte Patienten N (%^a)
Patienten, für die Ergebnisse der Befragung vorliegen ^b	542
Nach Ermessen des Prüfarztes für Vinflunin geeignet	177 (32,7)
Nach Ermessen des Prüfarztes nicht für Vinflunin geeignet	364 (67,2)
Bedenken hinsichtlich der Effektivität	13 (2,4)
Vorherige Exposition mit Vinflunin	14 (2,6)
Sicherheitsbedenken	12 (2,2)
Kontraindiziert für Vinflunin	3 (0,6)
Bedenken des Patienten bzgl. des Nutzen-Risiko-Profiles von Vinflunin	6 (1,1)
Bedenken des Arztes bzgl. des Nutzen-Risiko-Profiles von Vinflunin	2 (0,4)
Nicht verfügbar / nicht zugelassen im jeweiligen Land	201 (37,1)
Im jeweiligen Land nicht als Therapiestandard etabliert	100 (18,5)
Lokal nicht als Zweitlinientherapie zugelassen	2 (0,4)

Antworten der TPC Befragung zur Therapierationale von Vinflunin als Chemotherapie im Rahmen der KEYNOTE 045	Randomisierte Patienten N (% ^a)
Andere Gründe ^c	12 (2,2)
<p>a Prozentuale Angaben beziehen sich auf die Häufigkeit der befragten Patienten (N).</p> <p>b: Die TPC Befragung wurde retrospektiv für die Studie KEYNOTE 045 durchgeführt. Die Rücklaufquote beträgt 100 %.</p> <p>c: Andere Gründe im Rahmen der Befragung waren z. B. Fehlende Informationen zur Eignung von Vinflunin oder Vinflunin wurde nicht verordnet.</p> <p>TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>	

Insgesamt lassen sich die Studienergebnisse der KEYNOTE 045 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der Anwendung verschiedener Therapieoptionen im Kontrollarm auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 045	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 045 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 045 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Gesamt- überleben)	Krankheits- symptomatik	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 045	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 045	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (in Monaten) unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod nachbeobachtet.

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 045	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 045 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (43). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

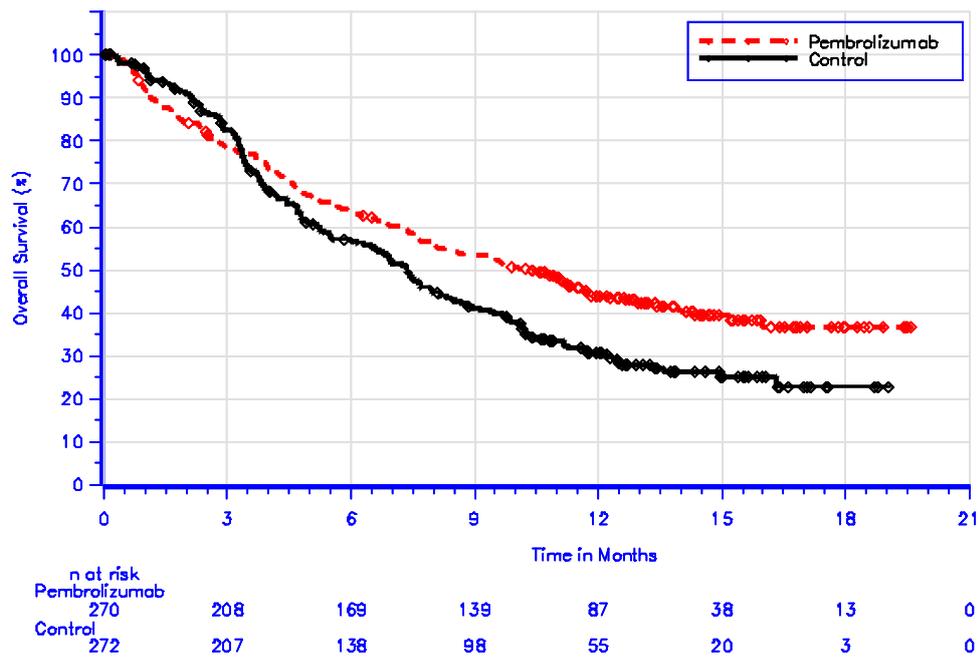
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben - ITT-Analyse ^f	270	155 (57,4)	10,3 [8,0; 11,8]	272	179 (65,8)	7,4 [6,1; 8,3]	0,73 [0,59; 0,91]	0,005
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren ^g	270	155 (57,4)	10,3 [8,0; 11,8]	272	179 (65,8)	7,0 [5,5; 7,7]	0,69 [0,55; 0,86]	0,005
Gesamtüberleben - Adjustierung nach IPCW ^h	270	155 (57,4)	10,3 [8,0; 11,8]	272	166 (61,0)	6,9 [5,5; 7,7]	0,70 [0,56; 0,87]	0,002
Gesamtüberleben - RPSFT ⁱ Adjustierung nach Therapiewechsel	270	155 (57,4)	10,3 [8,0; 11,8]	272	159 (58,5)	7,1 [6,0; 7,7]	0,68 [0,58; 0,88]	0,005

a: Datenschnitt: 07.09.2016
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
f: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert
g: "Two-stage" Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Chemotherapie auf eine Behandlung mit einem anderen PD-1-Antikörper
h: Inverse-probability-of-censoring weighting (IPCW) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Chemotherapie auf eine Behandlung mit einem anderen PD-1-Antikörper
i: Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Chemotherapie auf eine Behandlung mit einem anderen PD-1-Antikörper

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPCW: Inverse-probability-of-censoring Weighting; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death 1; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time.



Database Cutoff Date: 07SEP2016

Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

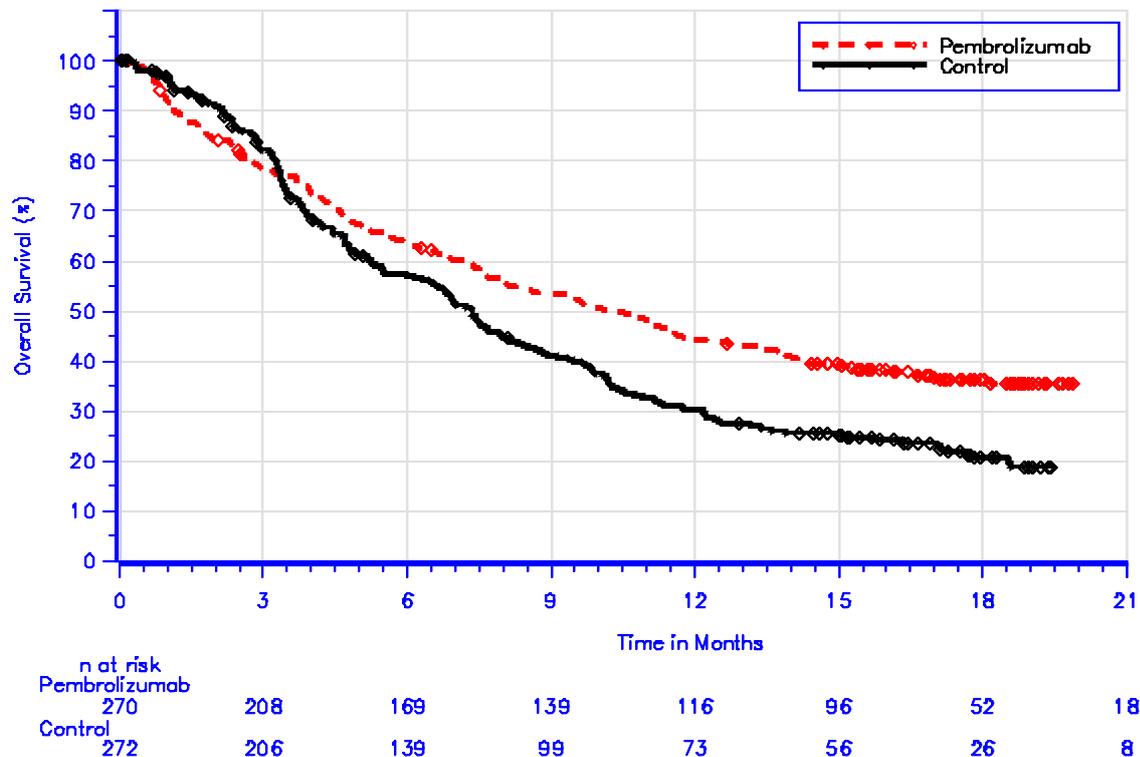
Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben - ITT-Analyse ^f	270	170 (63,0)	10,3 [8,0; 12,3]	272	196 (72,1)	7,4 [6,3; 8,1]	0,70 [0,57; 0,86]	<0,001
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren ^g	270	170 (63,0)	10,3 [8,0; 12,3]	272	196 (72,1)	6,9 [5,5; 7,5]	0,64 [0,51; 0,80]	<0,001
Gesamtüberleben - Adjustierung nach IPCW ^h	270	170 (63,0)	10,3 [8,0; 12,3]	272	178 (65,4)	6,9 [5,5; 7,5]	0,67 [0,54; 0,83]	<0,001
Gesamtüberleben - RPSFT ⁱ Adjustierung nach Therapiewechsel	270	170 (63,0)	10,3 [8,0; 12,3]	272	173 (63,6)	7,0 [6,1; 7,7]	0,70 [0,53; 0,86]	<0,001

a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
f: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert
g: "Two-stage" Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Chemotherapie auf eine Behandlung mit einem anderen PD-1-Antikörper
h: Inverse-probability-of-censoring weighting (IPCW) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Chemotherapie auf eine Behandlung mit einem anderen PD-1-Antikörper
i: Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Chemotherapie auf eine Behandlung mit einem anderen PD-1-Antikörper

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPCW: Inverse-probability-of-censoring Weighting; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death 1; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time.

Der Endpunkt Gesamtüberleben weist in der ITT-Analyse ein HR von 0,70 und somit eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie auf. Die signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab konnte statistisch nachgewiesen werden (95 %-KI: [0,57; 0,86]; $p < 0,001$). Das entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu Chemotherapien um 30 % (Tabelle 4-17 und Abbildung 3). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 44,4 % im Pembrolizumab-Arm und 30,2 % im Chemotherapie-Arm. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 10,3 Monaten und bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, bei 7,4 Monaten. Die mediane Beobachtungszeit, definiert als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod, dem letzten Studienkontakt oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts (18.01.2017), betrug 9,6 Monate im Pembrolizumab-Arm und 6,5 Monate im Chemotherapie-Arm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse

der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber Chemotherapie. Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigt konsistente Ergebnisse über beide Datenschnitte der Studie KEYNOTE 045 hinweg.



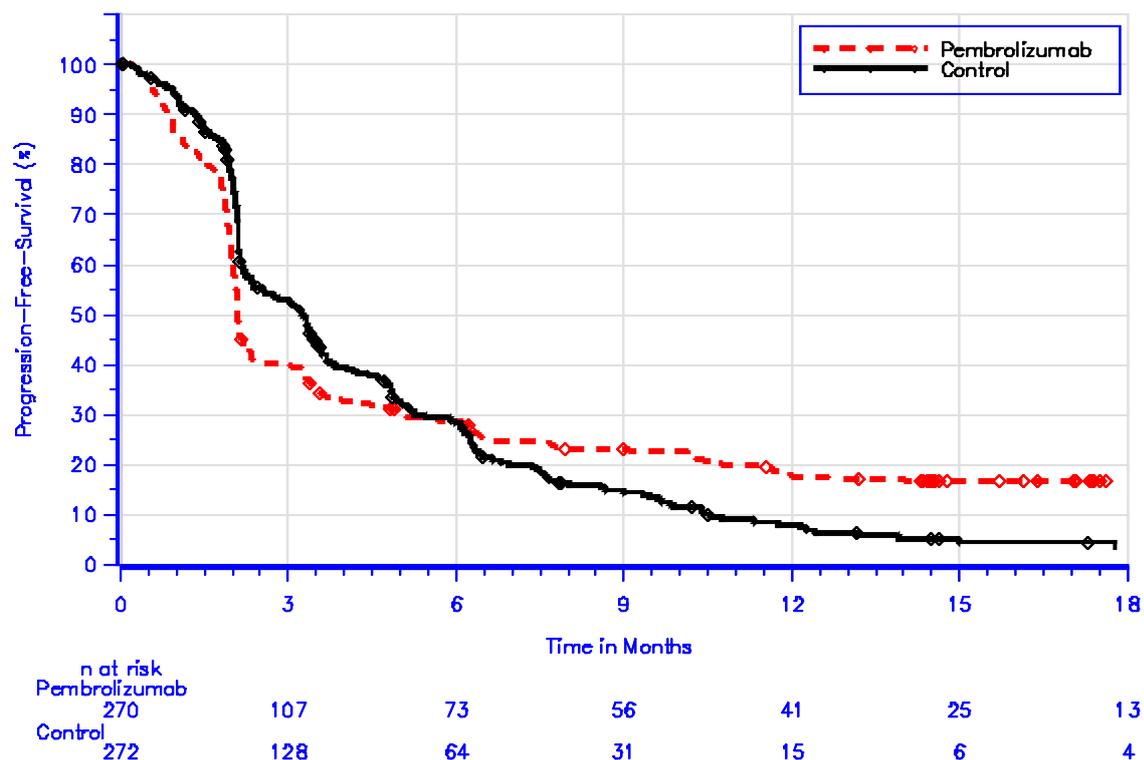
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist zusammen mit dem Gesamtüberleben der primäre Endpunkt der Studie KEYNOTE 045. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein unabhängiges Prüfkomitee. Die Analyse der ITT-Population zeigt mit einem HR von 0,96 (95 %-KI: [0,79; 1,16]; p=0,673) keinen signifikanten Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapien. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 2,1 Monate im Pembrolizumab-Arm und 3,3 Monate im Chemotherapie-Arm (Abbildung 4).



Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt: 18.01.2017)

Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens

Die Objektive Ansprechrates ist mit 21,1 % im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu 11,0 % im Chemotherapie-Arm signifikant höher (Differenz: 10,0 %; 95 %-KI: [3,9 %; 16,2 %]; $p=0,0014$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (18.01.2017) war die mediane Dauer des Ansprechens im Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht, im Chemotherapie-Arm beträgt diese 4,4 Monate. Während im Pembrolizumab-Arm 57 Patienten (21,1 %) ein vollständiges oder teilweises Ansprechen erreichten, waren es im Chemotherapie-Arm 30 Patienten (11,0 %). Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 9 Monate ist mit 36 (70,5 %) im Pembrolizumab-Arm deutlich höher als im Chemotherapie-Arm mit 6 Patienten (35,9 %).

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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.

4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 045	<p>Zeit bis zum ersten 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 Version 3.0 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 ersten 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 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 allgemeinen Gesundheitszustand 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 (44) 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 (19).</p>

Studie	Operationalisierung
	Die EORTC QLQ C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht als patientenrelevanter Morbiditätspunkt gemäß SGB V betrachtet und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; SGB: Sozialgesetzbuch.	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 045	niedrig	nein	ja ^a	ja	nein	hoch
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.						
FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Rücklaufquote der Fragebögen EORTC QLQ-C30 zu Woche 9 lag bei 75,2 % im Pembrolizumab-Arm und 68,8 % im Chemotherapie-Arm. Dies entspricht einem Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den beiden Studienarmen von 6,4 Prozentpunkten. Zudem besteht Potenzial für eine informative Zensurierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft wird. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

In der Studie KEYNOTE 045 wurden für den Endpunkt Krankheitssymptomatik Analysen der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte und der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 9 durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung). Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse zu allen EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt, auch wenn der Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten nicht als Morbiditätsendpunkt betrachtet wird und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt.

Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Zeit bis zu Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Erschöpfung	266	180 (67,7)	1,4 [0,8; 2,0]	254	169 (66,5)	1,3 [0,8; 1,4]	0,81 [0,65; 1,01]	0,062
Übelkeit und Erbrechen	266	106 (39,8)	7,3 [4,9; 11,8]	254	105 (41,3)	3,5 [2,5; 5,2]	0,71 [0,54; 0,94]	0,017
Schmerzen	266	141 (53,0)	2,1 [1,7; 4,5]	254	135 (53,1)	2,1 [1,6; 3,0]	0,83 [0,65; 1,06]	0,135
Dyspnoe	266	117 (44,0)	6,2 [4,8; 8,5]	254	119 (46,9)	2,3 [2,1; 4,4]	0,64 [0,49; 0,83]	<0,001
Schlaflosigkeit	266	109 (41,0)	6,0 [3,5; -]	254	110 (43,3)	3,5 [2,1; 4,6]	0,72 [0,55; 0,94]	0,017
Appetitverlust	266	118 (44,4)	6,0 [3,6; 9,3]	254	131 (51,6)	2,3 [2,1; 3,3]	0,63 [0,49; 0,82]	<0,001
Verstopfung	266	108 (40,6)	7,4 [4,4; -]	254	106 (41,7)	3,0 [2,1; 5,2]	0,72 [0,55; 0,95]	0,022
Diarrhö	266	79 (29,7)	Not reached [9,3; -]	254	89 (35,0)	4,9 [3,5; 10,8]	0,61 [0,44; 0,83]	0,002
Finanzielle Schwierigkeiten	266	75 (28,2)	14,2 [9,3; -]	254	76 (29,9)	9,0 [5,2; -]	0,70 [0,50; 0,97]	0,034

a: Datenschnitt: 07.09.2016.
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall.

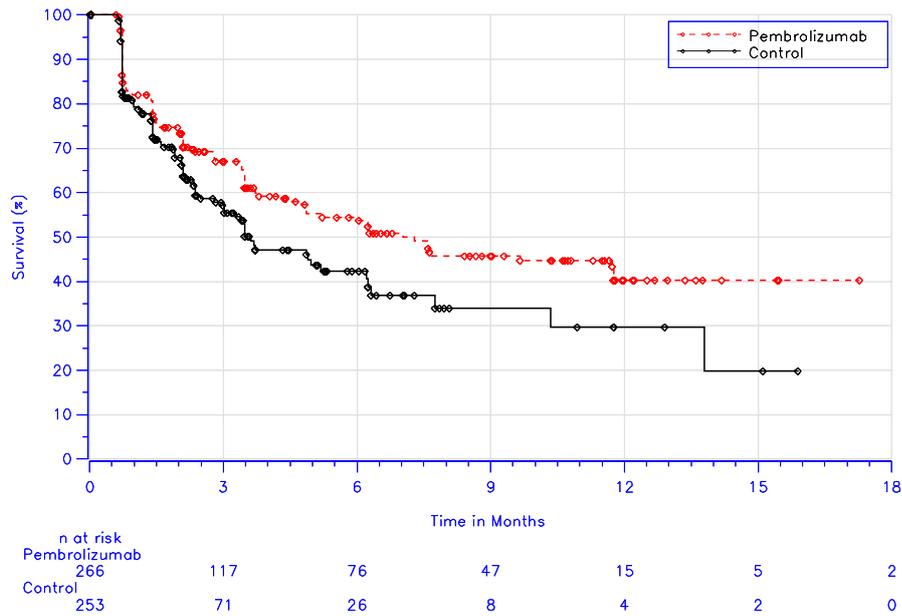
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die Zeit bis zu Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab		Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Erschöpfung	266	181 (68,0)	1,4 [0,8; 1,9]	253	168 (66,4)	1,3 [0,8; 1,4]	0,82 [0,66; 1,02]	0,075
Übelkeit und Erbrechen	266	107 (40,2)	7,3 [4,8; 11,8]	253	103 (40,7)	3,6 [3,0; 6,2]	0,74 [0,56; 0,98]	0,035
Schmerzen	266	142 (53,4)	2,1 [1,7; 4,5]	253	133 (52,6)	2,1 [1,6; 3,0]	0,85 [0,67; 1,08]	0,191
Dyspnoe	266	119 (44,7)	5,9 [4,8; 7,7]	253	119 (47,0)	2,3 [2,1; 4,4]	0,64 [0,49; 0,84]	0,001
Schlaflosigkeit	266	110 (41,4)	6,0 [3,5; -]	253	109 (43,1)	3,5 [2,1; 4,6]	0,73 [0,56; 0,96]	0,025
Appetitverlust	266	120 (45,1)	6,0 [3,6; 9,3]	253	130 (51,4)	2,3 [2,1; 3,3]	0,64 [0,50; 0,83]	<0,001
Verstopfung	266	109 (41,0)	7,4 [4,4; -]	253	104 (41,1)	3,4 [2,1; 7,9]	0,73 [0,55; 0,97]	0,030
Diarrhö	266	80 (30,1)	23,5 [9,3; -]	253	89 (35,2)	4,9 [3,5; 10,8]	0,60 [0,44; 0,83]	0,002
Finanzielle Schwierigkeiten	266	75 (28,2)	Not reached [9,3; -]	253	75 (29,6)	9,0 [5,2; -]	0,70 [0,50; 0,98]	0,039

a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

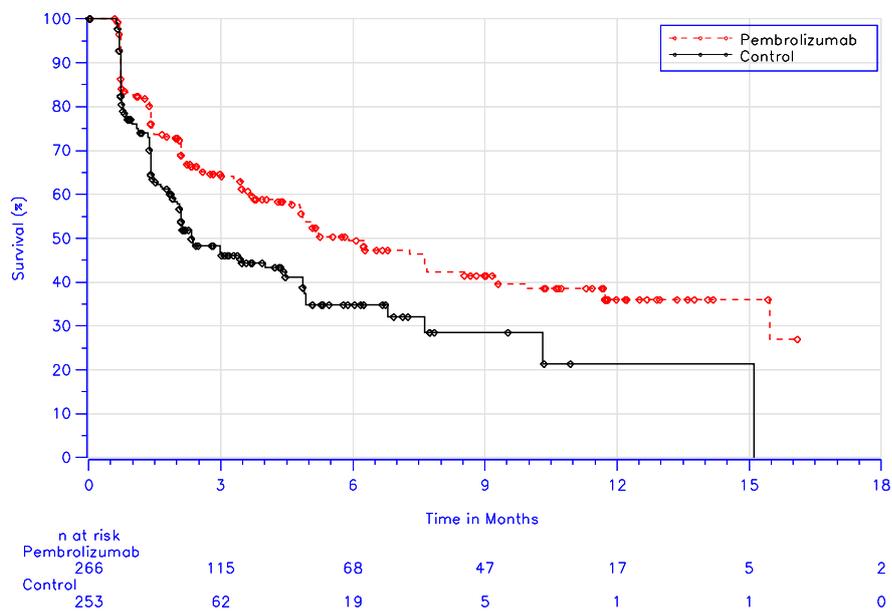
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall.

Die Ergebnisse für die Zeit bis zu Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 045 sind für beide Zeitpunkte der Datenschnitte kongruent. In sieben der neun EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigt sich für die Zeit bis zu einer ersten für den Patienten relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie. In den restlichen Symptomskalen zeigt sich ein numerischer Vorteil für Pembrolizumab (Tabelle 4-21, Abbildung 5 - Abbildung 11).



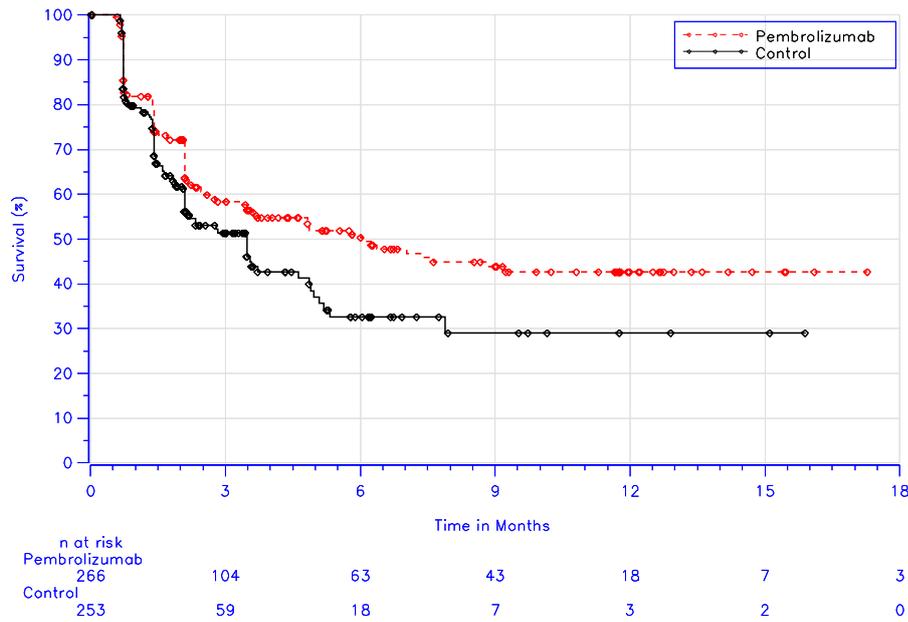
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 5: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



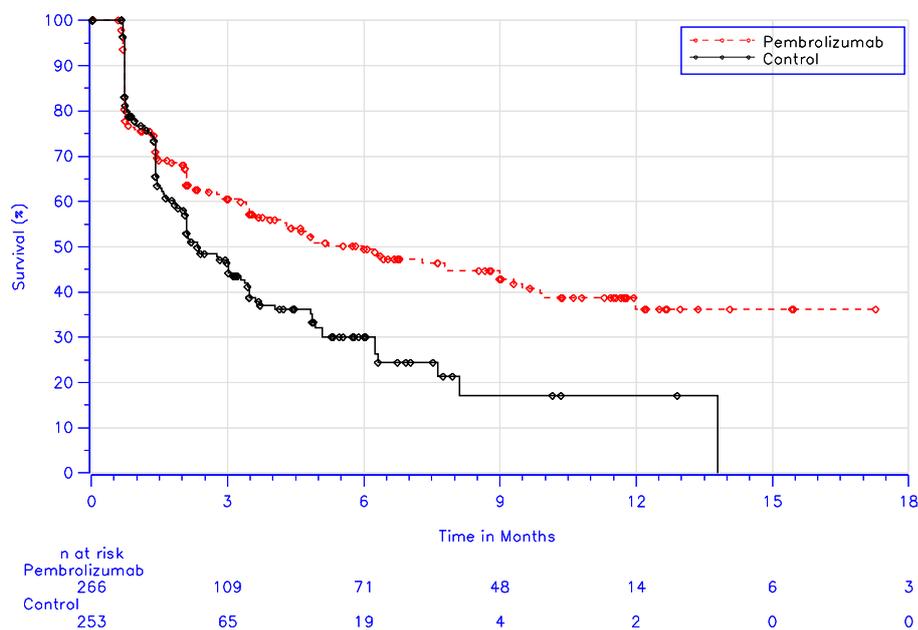
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 6: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



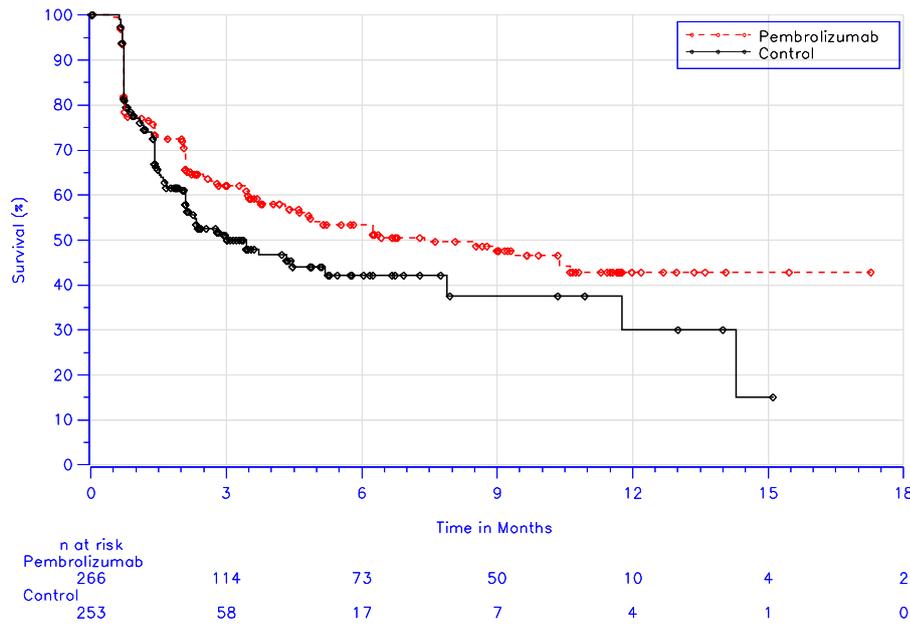
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 7: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlafstörungen der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



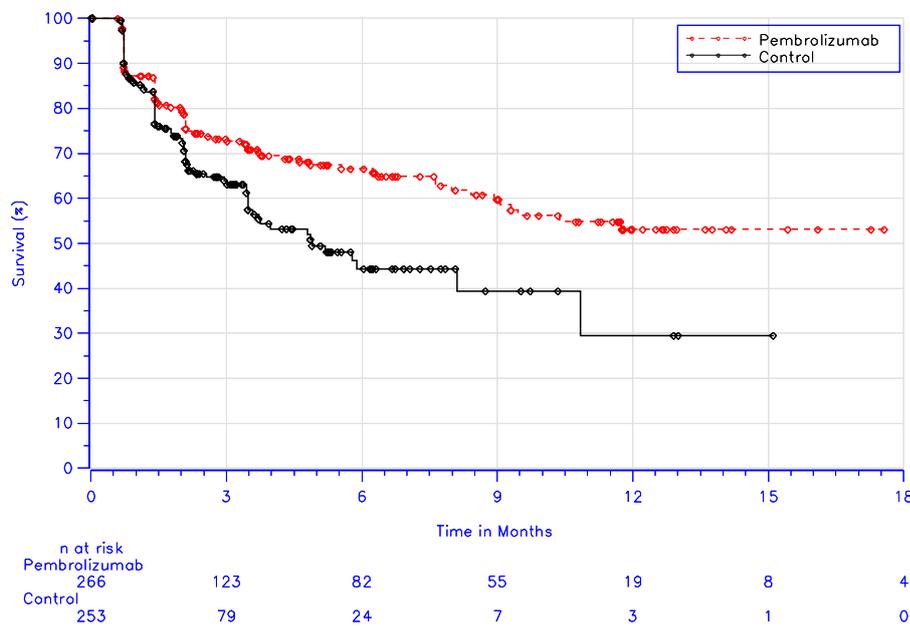
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 8: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



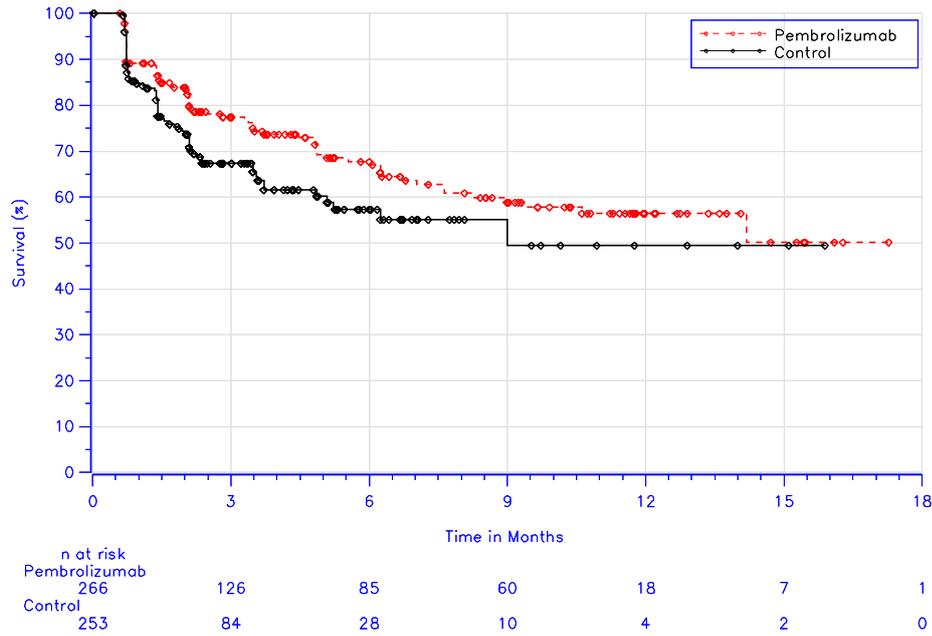
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 9: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 10: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 11: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 9 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
Erschöpfung							
Pembrolizumab	266	266	34,5 (24,4)	35,1 (26,8)	4,4 (1,7)	-5,40	0,021
Chemotherapie	254	254	38,6 (25,1)	42,0 (26,2)	9,8 (1,7)	[-9,98; -0,82]	
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab	266	266	9,9 (18,0)	6,3 (12,1)	-1,9 (1,2)	-3,96	0,014
Chemotherapie	254	254	11,0 (21,2)	10,5 (19,7)	2,0 (1,3)	[-7,11; -0,80]	
Schmerzen							
Pembrolizumab	266	266	33,1 (28,9)	30,7 (31,7)	0,2 (1,9)	-2,06	0,444
Chemotherapie	254	254	38,5 (29,8)	33,4 (28,1)	2,2 (2,0)	[-7,35; 3,23]	
Dyspnoe							
Pembrolizumab	266	266	18,8 (24,7)	19,0 (26,2)	2,7 (1,8)	-7,30	0,003
Chemotherapie	254	254	18,1 (24,8)	24,2 (27,7)	10,0 (1,9)	[-12,18; -2,43]	
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab	266	266	27,4 (28,8)	25,5 (28,7)	-0,6 (1,9)	0,36	0,888
Chemotherapie	254	254	29,1 (29,0)	24,6 (27,1)	-1,0 (2,0)	[-4,65; 5,37]	
Appetitverlust							
Pembrolizumab	266	266	26,7 (31,7)	20,2 (28,9)	-1,4 (2,0)	-6,96	0,011
Chemotherapie	254	254	23,7 (27,6)	25,0 (29,7)	5,6 (2,1)	[-12,30; -1,61]	
Verstopfung							
Pembrolizumab	266	266	28,7 (31,1)	21,8 (28,7)	-2,6 (2,0)	-1,56	0,562
Chemotherapie	254	254	28,3 (31,4)	25,0 (27,9)	-1,0 (2,1)	[-6,87; 3,74]	
Diarrhö							
Pembrolizumab	266	266	5,5 (14,6)	6,8 (18,4)	0,6 (1,5)	-4,05	0,044
Chemotherapie	254	254	8,1 (17,8)	10,8 (20,6)	4,7 (1,6)	[-8,01; -0,10]	

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

Studie: KEYNOTE 045 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 9 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab	266	266	16,7 (26,8)	15,3 (26,7)	-0,3 (1,7)	-3,85	0,112
Chemotherapie	254	254	20,3 (29,5)	20,3 (30,0)	3,5 (1,8)	[-8,61; 0,90]	
<p>a: Datenschnitt: 07.09.2016. b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Full Analysis Set) d: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥10 g/dl vs. <10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate).</p> <p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>							

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 9 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
Erschöpfung							
Pembrolizumab	266	266	34,5 (24,4)	35,1 (26,8)	4,4 (1,7)	-5,15	0,028
Chemotherapie	253	253	38,4 (24,9)	41,8 (26,0)	9,6 (1,8)	[-9,75; -0,56]	
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab	266	266	9,9 (18,0)	6,3 (12,1)	-1,9 (1,2)	-3,57	0,026
Chemotherapie	253	253	11,0 (21,3)	10,2 (19,7)	1,6 (1,3)	[-6,71; -0,42]	
Schmerzen							
Pembrolizumab	266	266	33,1 (28,9)	30,7 (31,7)	0,2 (1,9)	-1,88	0,487
Chemotherapie	253	253	38,5 (29,9)	33,3 (28,2)	2,1 (2,1)	[-7,18; 3,42]	

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

Studie: KEYNOTE 045 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 9 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
Dyspnoe							
Pembrolizumab	266	266	18,8 (24,7)	19,0 (26,2)	2,8 (1,8)	-7,21	0,004
Chemotherapie	253	253	17,8 (24,3)	23,9 (27,2)	10,0 (1,9)	[-12,10; -2,32]	
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab	266	266	27,4 (28,8)	25,5 (28,7)	-0,6 (1,9)	0,51	0,843
Chemotherapie	253	253	28,8 (28,7)	24,3 (26,6)	-1,1 (2,0)	[-4,50; 5,51]	
Appetitverlust							
Pembrolizumab	266	266	26,7 (31,7)	20,2 (28,9)	-1,3 (2,0)	-7,04	0,010
Chemotherapie	253	253	23,7 (27,6)	25,1 (29,8)	5,7 (2,1)	[-12,40; -1,69]	
Verstopfung							
Pembrolizumab	266	266	28,7 (31,1)	21,8 (28,7)	-2,5 (2,0)	-1,26	0,641
Chemotherapie	253	253	28,2 (31,5)	24,9 (27,9)	-1,3 (2,1)	[-6,55; 4,04]	
Diarrhö							
Pembrolizumab	266	266	5,5 (14,6)	6,8 (18,4)	0,6 (1,5)	-4,19	0,039
Chemotherapie	253	253	8,1 (17,8)	10,9 (20,6)	4,8 (1,6)	[-8,16; -0,22]	
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab	266	266	16,7 (26,8)	15,3 (26,7)	-0,3 (1,7)	-3,88	0,111
Chemotherapie	253	253	20,4 (29,6)	20,5 (30,1)	3,5 (1,8)	[-8,65; 0,90]	
a: Datenschnitt: 18.01.2017 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse gingen (Full Analysis Set) d: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥10 g/dl vs. <10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate) cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.							

Tabelle 4-24 zeigt die Ursachen für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 9. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 beträgt zum 18.01.2017 im Pembrolizumab-Arm 75,2 % bzw. 68,8 % im Chemotherapie-Arm. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 9 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 92,6 % im Pembrolizumab-Arm und 86,6 % im Chemotherapie-Arm („Compliance per Protocol“). Durch das Studiendesign fehlen Werte vorwiegend aufgrund des Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse, nicht geplanter Visiten, Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes oder auf Wunsch des Patienten und Studienabbruch wegen klinischer Progression oder Krankheitsprogression (siehe Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 9 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab N ^b = 266 n (%)	Chemotherapie N ^b = 253 n (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie ^c	50 (18,8)	52 (20,6)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	9 (3,4)	10 (4,0)
Tod	0	0
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0	4 (1,6)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	7 (2,6)	6 (2,4)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	13 (4,9)	6 (2,4)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	1 (0,4)	6 (2,4)
Studienabbruch wegen vollständigem Ansprechen	0	0
Studienabbruch aus anderen Gründen	1 (0,4)	0
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0	0
Patient verstorben	2 (0,8)	1 (0,4)
Visite nicht erreicht	0	0
Keine geplante Visite	17 (6,4)	19 (7,5)
Erwartete Vollständigkeit	216 (81,2)	201 (79,4)
Nicht vollständig	16 (6,0)	27 (10,7)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	1 (0,4)	0
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (0,4)	7 (2,8)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (0,4)	0
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0	0
Kein follow-up/Kontakt möglich	0	1 (0,4)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0	1 (0,4)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	2 (0,8)	6 (2,4)
Andere	1 (0,4)	1 (0,4)
Trotz Visite keine Angabe	10 (3,8)	11 (4,3)
Vollständig	200 (75,2)	174 (68,8)
Compliance gemäß Protokoll ^d	200 (92,6)	174 (86,6)
a: Datenschnitt: 18.01.2017		
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set		
c: Beinhaltet Tod, Abbruch, Übersetzungen nicht vorhanden und keine geplante Visite		
d: Compliance ist definiert als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt		
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; PRO: Patienten-berichtetes Ereignis.		

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 045	<p>Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand des eEORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 und die VAS des eEQ-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 ersten 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 allgemeinen Gesundheitszustand 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 Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht.</p> <p>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (44) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (19).</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (16). 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 (45).</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Innerhalb der EQ-5D VAS, wird eine Veränderung von 7 bis 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (21).</p>
<p>(e)EORTC QLQ: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; (e)EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala.</p>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 045						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	ja ^a	ja	nein	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja ^a	ja	nein	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.</p> <p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat; VAS: Visuelle Analogskala.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Rücklaufquote der Fragebögen zu Woche 9 war zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 18.01.2017 für beide Instrumente (EORTC QLQ-C30 sowie EQ-5D VAS) identisch und lag bei 75,2 % im Pembrolizumab-Arm und 68,8 % im Chemotherapie-Arm. Der Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den beiden Studienarmen entspricht 6,4 Prozentpunkten. Zudem besteht Potential für eine informative Zensurierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft wird. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

In der Studie KEYNOTE 045 wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte und der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 9 durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung). Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 7 Punkte beim EQ-5D VAS ergänzend dargestellt.

Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

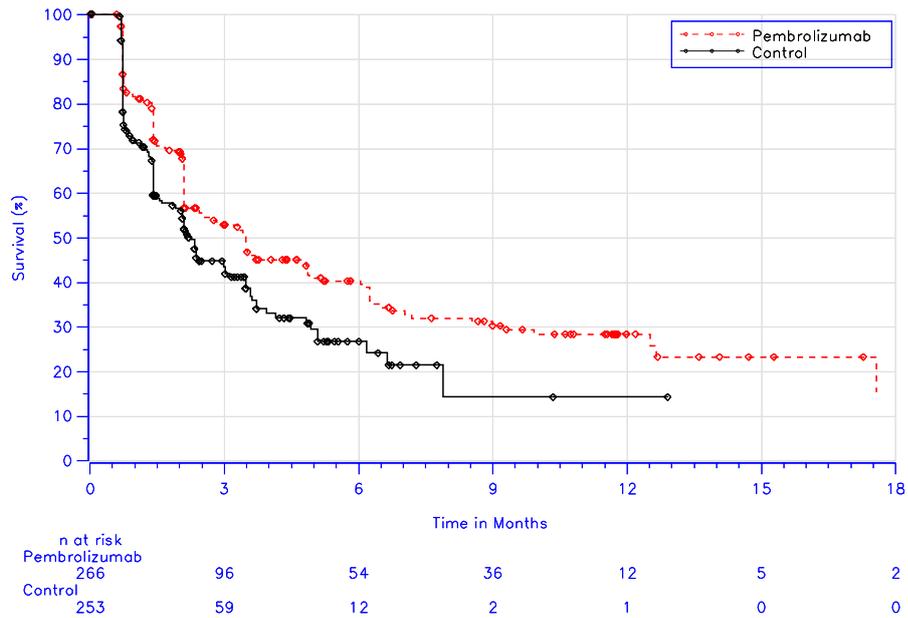
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Überlebenszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	266	137 (51,5)	3,5 [2,4; 4,9]	254	133 (52,4)	2,2 [1,8; 3,0]	0,70 [0,55; 0,90]	0,005
Körperliche Funktion	266	147 (55,3)	3,0 [2,1; 3,9]	254	147 (57,9)	2,1 [1,4; 3,0]	0,72 [0,57; 0,91]	0,007
Rollenfunktion	266	148 (55,6)	2,3 [2,1; 4,6]	254	159 (62,6)	1,4 [1,4; 1,5]	0,64 [0,51; 0,81]	<0,001
Emotionale Funktion	266	99 (37,2)	7,8 [6,2; 14,2]	254	110 (43,3)	3,6 [2,4; 5,7]	0,57 [0,43; 0,76]	<0,001
Kognitive Funktion	266	133 (50,0)	4,8 [3,4; 6,2]	254	130 (51,2)	2,1 [2,1; 2,4]	0,71 [0,56; 0,92]	0,009
Soziale Funktion	266	144 (54,1)	3,5 [2,1; 4,9]	254	145 (57,1)	2,1 [1,5; 2,1]	0,67 [0,53; 0,86]	0,001
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	266	125 (47,0)	3,7 [3,4; 6,1]	254	130 (51,2)	2,1 [2,0; 3,0]	0,69 [0,54; 0,89]	0,004
Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte	266	139 (52,3)	3,4 [2,1; 4,2]	254	147 (57,9)	1,9 [1,4; 2,1]	0,71 [0,56; 0,90]	0,005
<p>a: Datenschnitt: 07.09.2016.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (7 Punkte für den EQ-5D VAS)</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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.</p>								

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

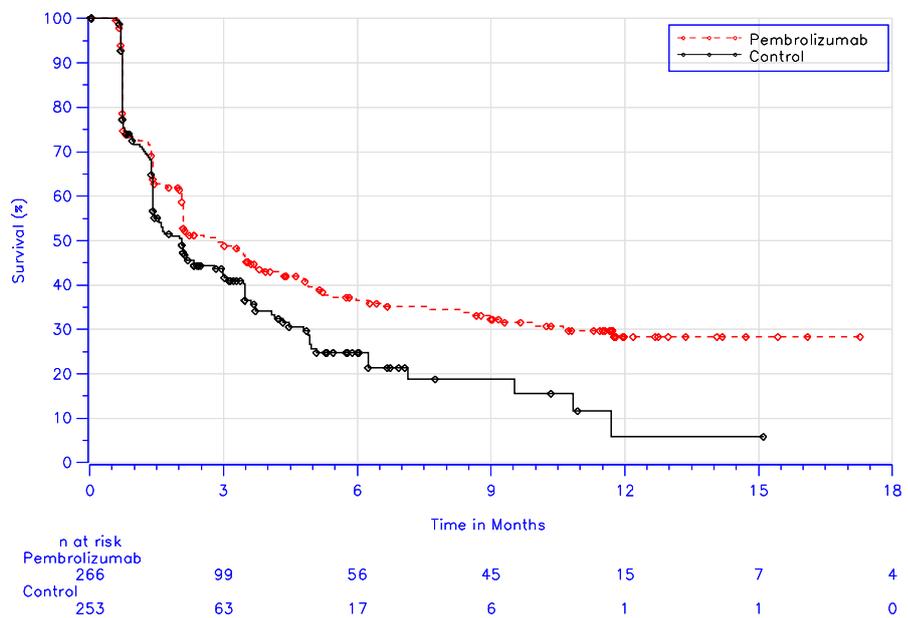
Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	266	140 (52,6)	3,5 [2,1; 4,9]	253	131 (51,8)	2,3 [1,9; 3,0]	0,72 [0,56; 0,92]	0,009
Körperliche Funktion	266	149 (56,0)	2,8 [2,1; 3,9]	253	146 (57,7)	2,1 [1,4; 3,0]	0,73 [0,58; 0,93]	0,010
Rollenfunktion	266	151 (56,8)	2,1 [2,1; 4,4]	253	157 (62,1)	1,4 [1,4; 1,5]	0,66 [0,52; 0,83]	<0,001
Emotionale Funktion	266	100 (37,6)	7,8 [6,2; -]	253	110 (43,5)	3,7 [2,5; 5,7]	0,59 [0,44; 0,78]	<0,001
Kognitive Funktion	266	135 (50,8)	4,8 [3,4; 6,2]	253	129 (51,0)	2,1 [2,1; 2,4]	0,73 [0,57; 0,94]	0,014
Soziale Funktion	266	145 (54,5)	3,5 [2,1; 4,8]	253	143 (56,5)	2,1 [1,6; 2,2]	0,69 [0,54; 0,88]	0,002
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	266	129 (48,5)	3,7 [3,4; 6,0]	253	128 (50,6)	2,1 [2,0; 3,0]	0,71 [0,55; 0,91]	0,007
Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte	266	143 (53,8)	3,4 [2,1; 3,9]	253	145 (57,3)	2,0 [1,4; 2,1]	0,72 [0,57; 0,92]	0,008
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (7 Punkte für den EQ-5D VAS)</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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.</p>								

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich zum Zeitpunkt beider verfügbarer Datenschnitte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie in sämtlichen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 4-28 und Abbildung 12 - Abbildung 19).



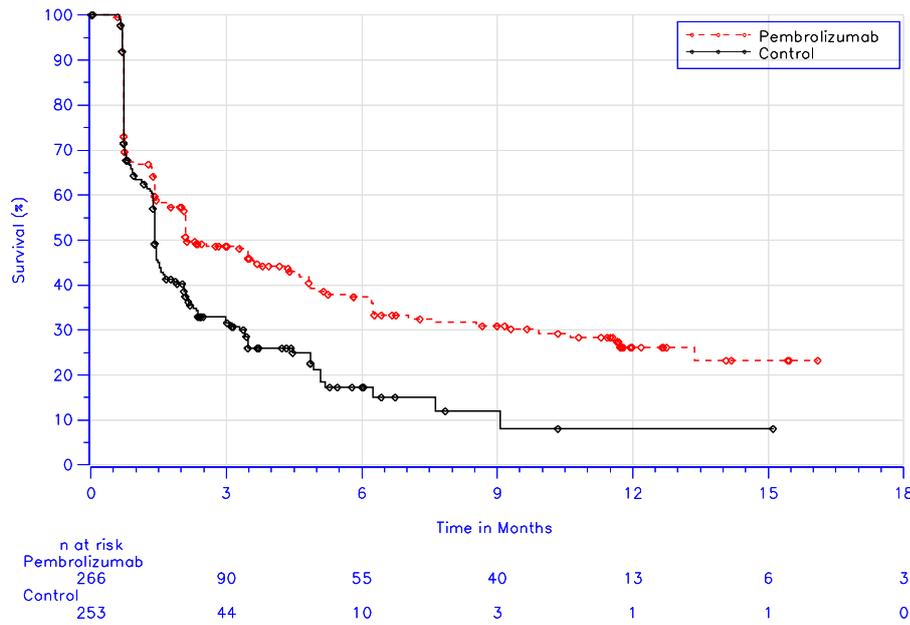
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 12: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



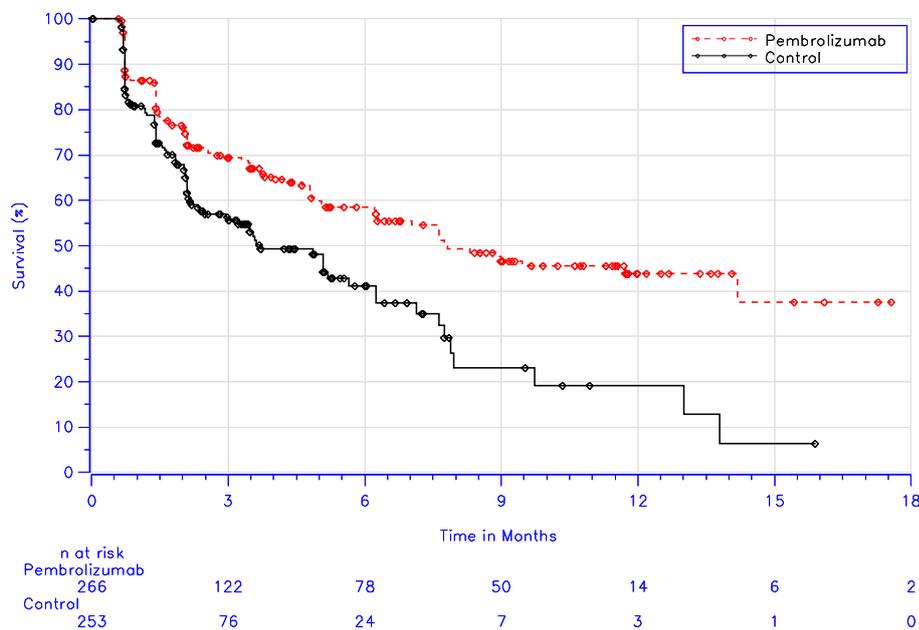
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 13: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



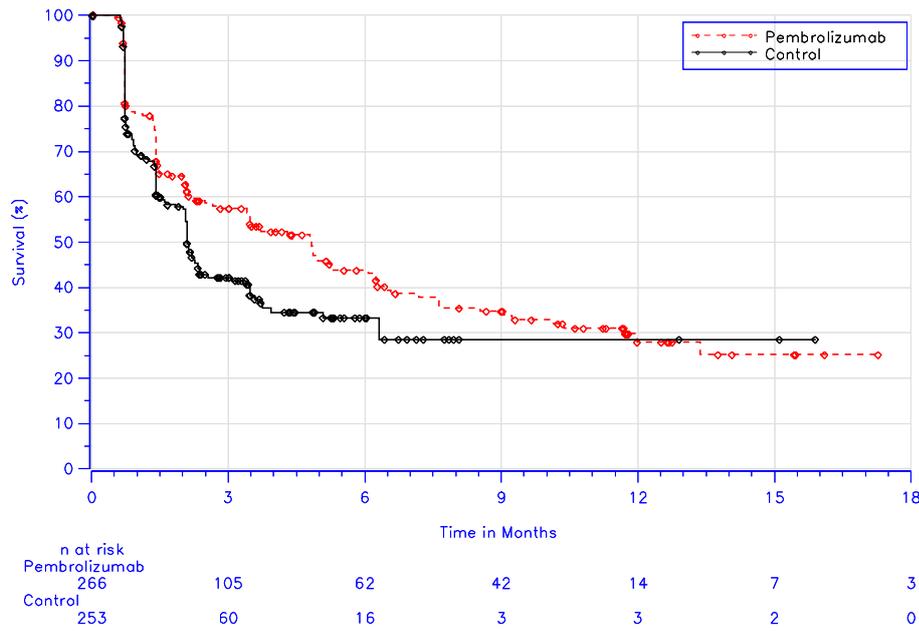
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 14: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



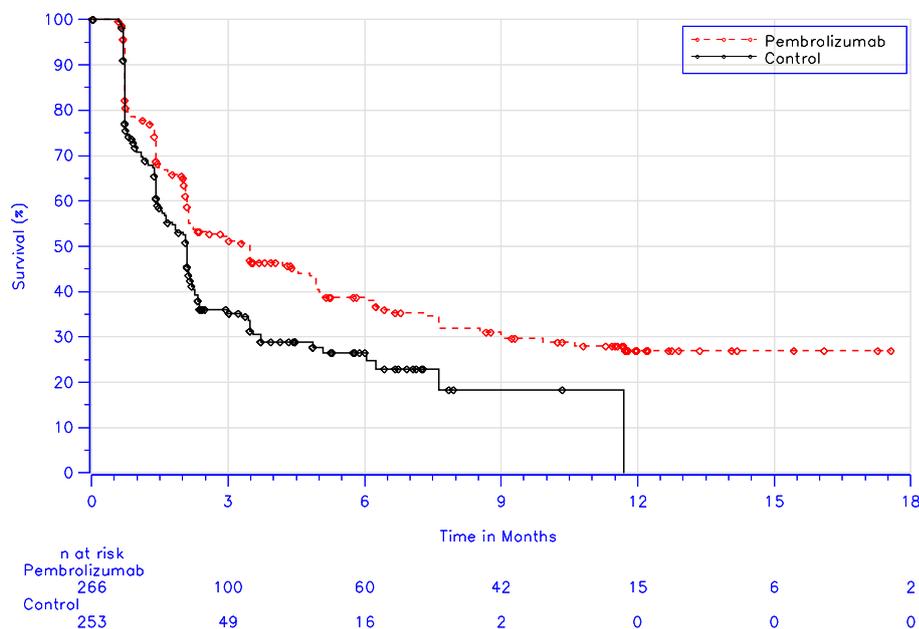
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 15: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



Database Cutoff Date: 18JAN2017

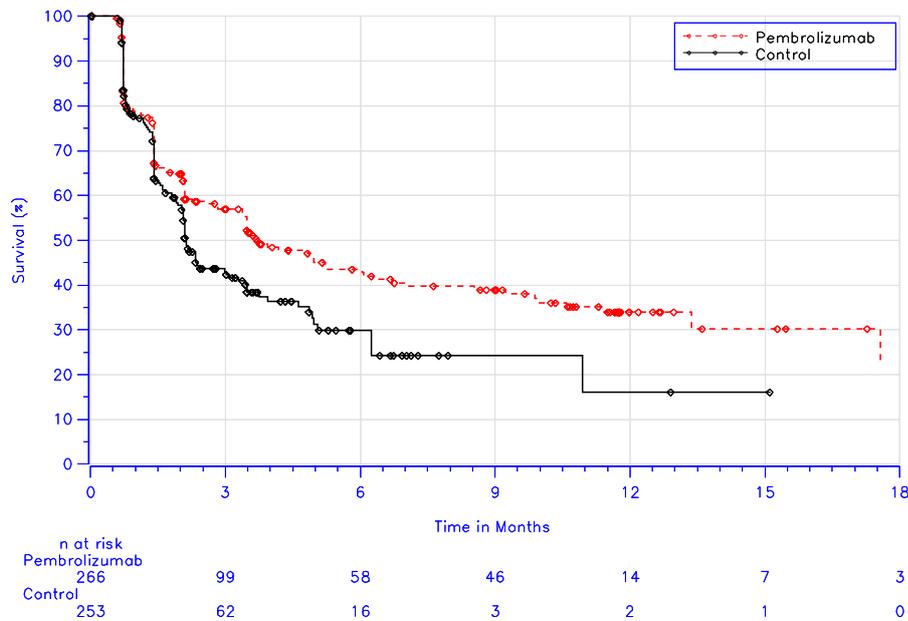
Abbildung 16: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



Database Cutoff Date: 18JAN2017

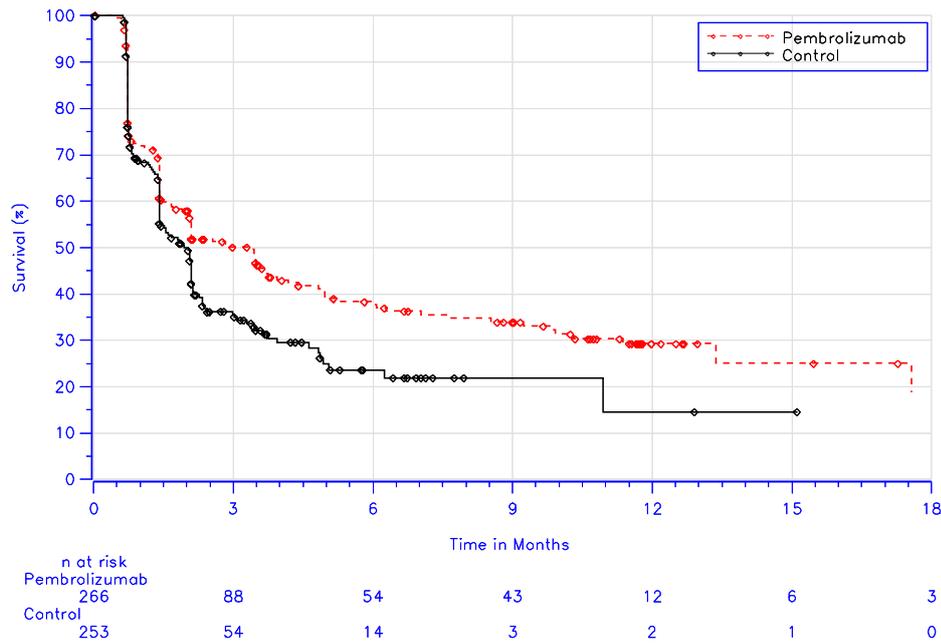
Abbildung 17: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der EQ-5D VAS zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p=0,007) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR=0,72; 95 %-KI: [0,57; 0,92]; p=0,008) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (Tabelle 4-27; siehe auch Abbildung 18 und Abbildung 19).



Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 18: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)



Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 19: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 9 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
Globaler Gesundheitsstatus/LQ							
Pembrolizumab	266	266	61,5 (23,1)	63,0 (23,0)	-1,4 (1,4)	4,38	0,024
Chemotherapie	254	254	59,1 (22,1)	58,5 (21,8)	-5,7 (1,5)	[0,59; 8,16]	
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab	266	266	74,2 (21,5)	71,9 (25,5)	-6,1 (1,4)	2,44	0,239
Chemotherapie	254	254	70,6 (23,0)	69,9 (24,2)	-8,5 (1,5)	[-1,62; 6,50]	
Rollenfunktion							
Pembrolizumab	266	266	71,3 (29,4)	70,2 (31,6)	-5,5 (1,9)	5,04	0,061
Chemotherapie	254	254	70,2 (29,5)	67,9 (30,4)	-10,5 (2,0)	[-0,24; 10,32]	
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab	266	266	78,3 (19,9)	79,9 (21,9)	-0,3 (1,4)	3,32	0,098
Chemotherapie	254	254	74,9 (22,5)	76,2 (23,8)	-3,7 (1,5)	[-0,61; 7,26]	
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab	266	266	84,7 (18,4)	83,7 (19,9)	-3,5 (1,3)	2,03	0,276
Chemotherapie	254	254	82,3 (20,8)	81,5 (21,6)	-5,6 (1,4)	[-1,63; 5,70]	
Soziale Funktion							
Pembrolizumab	266	266	76,3 (26,0)	77,0 (29,2)	-3,1 (1,9)	3,90	0,137
Chemotherapie	254	254	72,7 (26,9)	72,4 (28,2)	-7,0 (2,0)	[-1,24; 9,05]	

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

Studie: KEYNOTE 045 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 9 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
EQ-5D VAS							
EQ-5D							
Pembrolizumab	266	266	66,8 (20,2)	70,1 (20,1)	0,6 (1,2)	4,53	0,007
Chemotherapie	254	254	66,4 (20,0)	66,6 (19,6)	-3,9 (1,3)	[1,22; 7,83]	
a: Datenschnitt: 07.09.2016. b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse gingen (Full Analysis Set) d: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate). cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.							

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 9 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen							
Globaler Gesundheitsstatus/LQ							
Pembrolizumab	266	266	61,5 (23,1)	63,0 (23,0)	-1,4 (1,4)	4,08	0,035
Chemotherapie	253	253	59,2 (22,1)	58,8 (21,7)	-5,5 (1,5)	[0,28; 7,87]	
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab	266	266	74,2 (21,5)	71,9 (25,5)	-6,1 (1,4)	2,13	0,303
Chemotherapie	253	253	70,7 (23,0)	70,0 (24,0)	-8,2 (1,5)	[-1,93; 6,18]	
Rollenfunktion							
Pembrolizumab	266	266	71,3 (29,4)	70,2 (31,6)	-5,5 (1,9)	4,58	0,087
Chemotherapie	253	253	70,2 (29,6)	68,1 (30,0)	-10,1 (2,0)	[-0,67; 9,84]	

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

Studie: KEYNOTE 045 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 9 (SE) ^d	Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
						Mittelwert-differenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^d
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab	266	266	78,3 (19,9)	79,9 (21,9)	-0,3 (1,4)	2,93	0,143
Chemotherapie	253	253	74,9 (22,6)	76,4 (23,7)	-3,3 (1,5)	[-0,99; 6,86]	
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab	266	266	84,7 (18,4)	83,7 (19,9)	-3,5 (1,3)	1,73	0,353
Chemotherapie	253	253	82,2 (20,8)	81,6 (21,6)	-5,3 (1,4)	[-1,93; 5,38]	
Soziale Funktion							
Pembrolizumab	266	266	76,3 (26,0)	77,0 (29,2)	-3,1 (1,8)	3,39	0,192
Chemotherapie	253	253	72,7 (27,0)	72,7 (27,8)	-6,5 (2,0)	[-1,72; 8,51]	
EQ-5D VAS							
EQ-5D							
Pembrolizumab	266	266	66,8 (20,2)	70,1 (20,1)	0,6 (1,2)	4,45	0,009
Chemotherapie	253	253	66,4 (20,1)	66,7 (19,7)	-3,9 (1,3)	[1,13; 7,77]	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse gingen (Full Analysis Set)</p> <p>d: cLDA Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.</p>							

Tabelle 4-31 zeigt die Ursachen für das Fehlen von Werten im EQ-5D zu Woche 9. Die Rücklaufquote des EQ-5D beträgt im Pembrolizumab-Arm 75,2 % bzw. 68,8 % im Chemotherapie-Arm. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 9 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 92,6 % im Pembrolizumab-Arm und 86,6 % im Chemotherapie-Arm („Compliance per Protocol“). Durch das Studiendesign fehlen Werte vorwiegend aufgrund des Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse, nicht geplanter Visiten, Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes oder auf Wunsch des Patienten und Studienabbruch wegen klinischer Progression oder Krankheitsprogression (siehe Tabelle 4-31).

Tabelle 4-31: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS zu Woche 9 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab N ^b = 266 n (%)	Chemotherapie N ^b = 253 n (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie ^c	50 (18,8)	52 (20,6)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	9 (3,4)	10 (4,0)
Tod	0	0
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0	4 (1,6)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	7 (2,6)	6 (2,4)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	13 (4,9)	6 (2,4)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	1 (0,4)	6 (2,4)
Studienabbruch wegen vollständigem Ansprechen	0	0
Studienabbruch aus anderen Gründen	1 (0,4)	0
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0	0
Patient verstorben	2 (0,8)	1 (0,4)
Visite nicht erreicht	0	0
Keine geplante Visite	17 (6,4)	19 (7,5)
Erwartete Vollständigkeit	216 (81,2)	201 (79,4)
Nicht vollständig	16 (6,0)	27 (10,7)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	1 (0,4)	0
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (0,4)	7 (2,8)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (0,4)	0
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	1 (0,4)	0
Kein follow-up/Kontakt möglich	0	1 (0,4)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0	1 (0,4)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	2 (0,8)	6 (2,4)
Andere	1 (0,4)	1 (0,4)
Trotz Visite keine Angabe	9 (3,4)	11 (4,3)
Vollständig	200 (75,2)	174 (68,8)
Compliance gemäß Protokoll ^d	200 (92,6)	174 (86,6)
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Beinhaltet Tod, Abbruch, Übersetzungen nicht vorhanden und keine geplante Visite d: Compliance ist definiert als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt</p> <p>EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PRO: Patienten-berichtetes Ereignis.</p>		

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 045	<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung 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. 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
<p>a: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) waren in der KEYNOTE 045 a priori wie folgt definiert: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, Ereignisse, die mit Infusionen im Zusammenhang stehen sowie Ereignisse, die ein potentielles Risiko darstellen (Myasthenie-Syndrom).</p>	
<p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.</p>	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 045						
UE gesamt	niedrig	nein	ja ^a	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	ja ^a	ja	nein	hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja ^a	ja	nein	hoch
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	niedrig	nein	ja ^a	ja	nein	hoch
Spezifische UE						
UE nach Systemorgan-klasse	niedrig	nein	ja ^a	ja	nein	hoch
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)	niedrig	nein	ja ^a	ja	nein	hoch
<p>a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 045 umfasst die APaT-Population im Pembrolizumab-Arm 266 und im Chemotherapie-Arm 255 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 270 Patienten dem Interventions-Arm (Pembrolizumab) und 272 Patienten dem Chemotherapie-Arm zugeordnet.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); APaT: All Patients as Treated, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wurden alle Ereignisse einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen bei Unerwünschten

Ereignissen und von bis zu 90 Tagen bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Trotz der Anwendung von geeigneten statistischen Methoden, die die unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab verzerren.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse gesamt	266	248 (93,2)	1,6 [1,1; 2,1]	255	250 (98,0)	0,4 [0,3; 0,6]	0,42 [0,35; 0,51]	<0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	266	104 (39,1)	53,7 [34,0; -]	255	104 (40,8)	Not reached [22,4; -]	0,72 [0,55; 0,95]	0,022
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	266	139 (52,3)	26,0 [20,9; 34,0]	255	160 (62,7)	4,1 [3,0; 7,3]	0,47 [0,37; 0,60]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	266	22 (8,3)	Not reached [-; -]	255	32 (12,5)	Not reached [-; -]	0,51 [0,29; 0,89]	0,018

a: Datenschnitt: 07.09.2016.
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT).
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

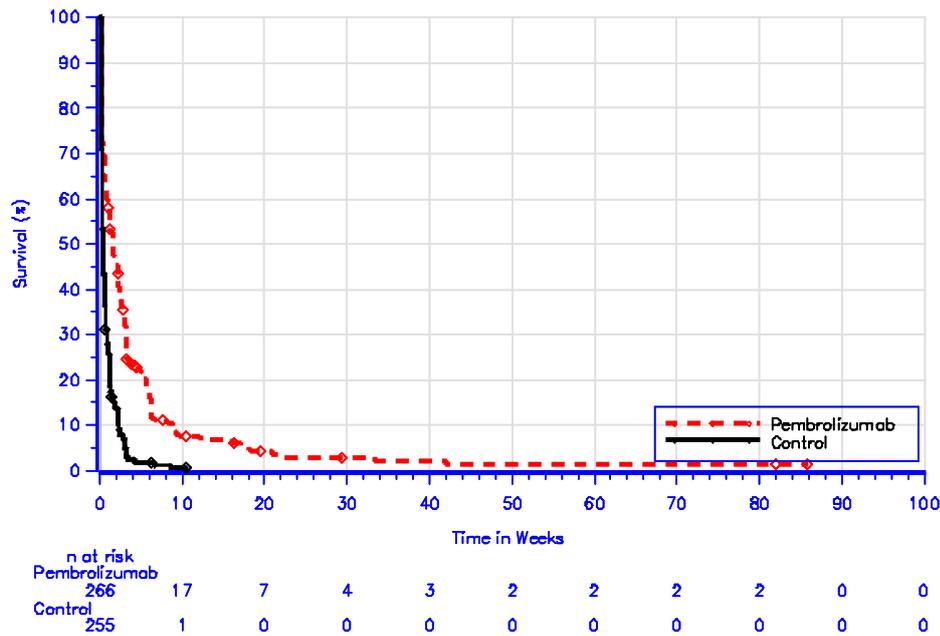
Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse gesamt	266	249 (93,6)	1,7 [1,1; 2,1]	255	251 (98,4)	0,4 [0,3; 0,4]	0,41 [0,34; 0,50]	<0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	266	108 (40,6)	53,7 [34,7; 87,1]	255	104 (40,8)	Not reached [22,4; -]	0,70 [0,53; 0,93]	0,014
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	266	145 (54,5)	26,0 [20,1; 34,0]	255	163 (63,9)	4,1 [2,4; 7,1]	0,46 [0,36; 0,58]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	266	26 (9,8)	Not reached [-; -]	255	33 (12,9)	Not reached [-; -]	0,52 [0,30; 0,90]	0,019

a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt in der Studie KEYNOTE 045 zeigt über beide Datenschnitte hinweg hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien (HR=0,41; 95 %-KI: [0,34; 0,50]; $p < 0,001$; siehe Tabelle 4-35 und Abbildung 20). Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab war mit 3,4 Monaten deutlich länger als unter Chemotherapie (1,5 Monate). Die Häufigkeit der Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (93,6 % unter Pembrolizumab vs. 98,4 % unter Chemotherapie).

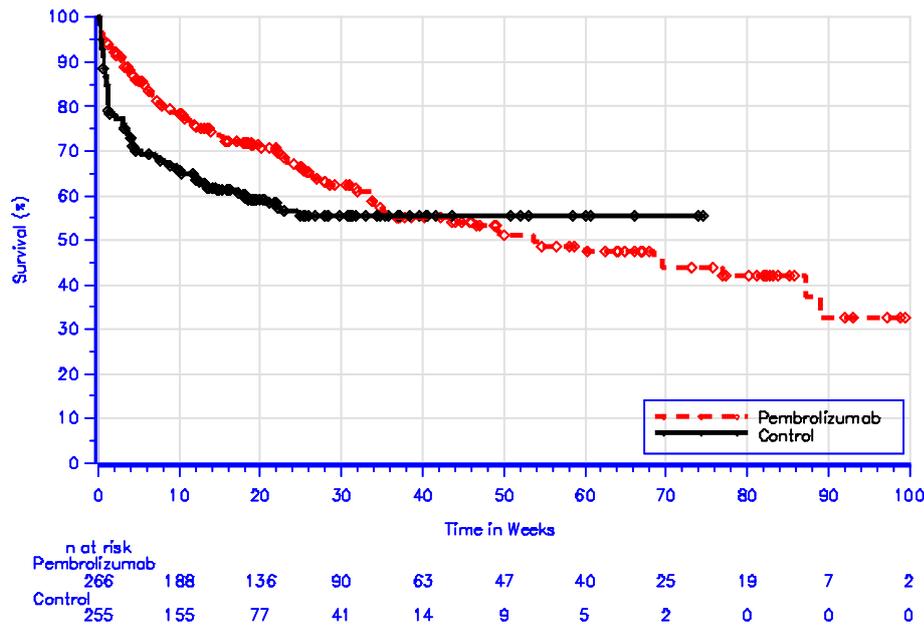


Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Kongruente Ergebnisse beider Datenschnitte liegen auch für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu den Chemotherapien (HR=0,70; 95 %-KI: [0.53; 0.93]; p=0,014; siehe Tabelle 4-35 und Abbildung 21). Die Häufigkeit der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen in der Studie KEYNOTE 045 vergleichbar (40,6 % unter Pembrolizumab vs. 40,8 % unter Chemotherapie). Die mediane Beobachtungszeit betrug 6,2 Monate im Pembrolizumab-Arm und 4,4 Monate im Chemotherapie-Arm.

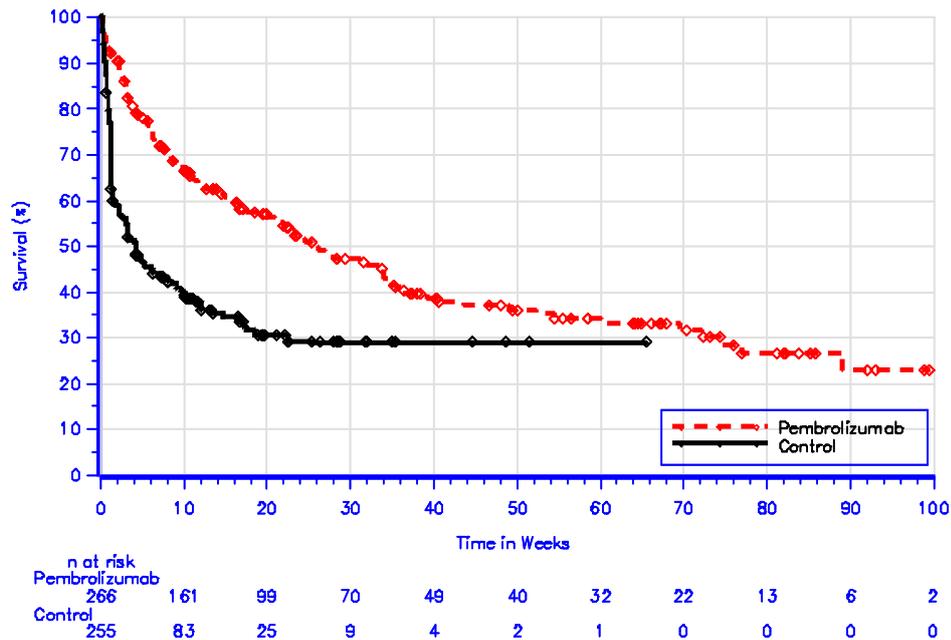


Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Kongruente Ergebnisse beider Datenschnitte liegen auch für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) vor. In der Studie KEYNOTE 045 zeigt sich hinsichtlich Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,58]; $p < 0,001$; siehe Tabelle 4-35 und Abbildung 23). Unter Pembrolizumab tritt ein Schweres unerwünschtes Ereignis deutlich später auf als unter einer Chemotherapie (mediane Zeit 26,0 Wochen im Pembrolizumab-Arm und 4,1 Wochen im Chemotherapie-Arm). Die Häufigkeit der Schweren unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5 war mit 54,5 % deutlich niedriger unter Pembrolizumab im Vergleich zu 63,9 % unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm.

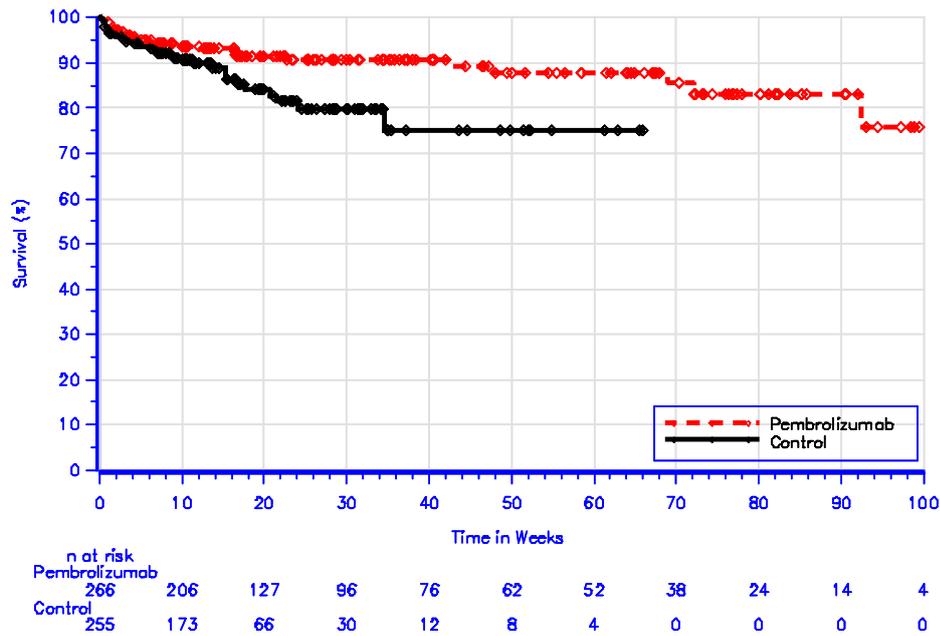


Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Kongruente Ergebnisse beider Datenschnitte liegen auch für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen vor. In der Studie KEYNOTE 045 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (HR=0,52; 95 %-KI: [0,30; 0,90]; p=0,019; siehe Tabelle 4-35 und Abbildung 23). Im Pembrolizumab-Arm brachen mit 9,8 % deutlich weniger Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab als im Chemotherapie-Arm (12,9 %).



Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC

Für die SOC, bei denen statistische Signifikanz erreicht wurde, wird die Häufigkeit der Ereignisse auf Ebene der PT beschrieben. Wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben, werden die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression eines malignen Neoplasmas“ und „Progression einer Erkrankung“ in der Auswertung nicht berücksichtigt. Kaplan-Meier-Kurven werden nur für Ereignisse mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie ergänzt.

Wie bereits in den oben aufgeführten Endpunkten werden auch für die spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC im Folgenden sowohl die Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.09.2016 als auch vom 18.01.2017 präsentiert. Während sich der Zusatznutzen aus der letztverfügbaren Datenbasis ableiten lässt, werden die Ergebnisse des früheren Datenschnitts der Vollständigkeit halber dargestellt, jedoch nicht weiter beschrieben.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	53 (19,9)	Not reached [-; -]	255	130 (51,0)	12,0 [7,0; 19,0]	0,26 [0,18; 0,36]	<0,001
Herzerkrankungen	266	15 (5,6)	Not reached [-; -]	255	16 (6,3)	Not reached [-; -]	0,61 [0,29; 1,30]	0,200
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	266	13 (4,9)	Not reached [-; -]	255	11 (4,3)	Not reached [-; -]	0,73 [0,31; 1,72]	0,472
Endokrine Erkrankungen	266	28 (10,5)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	5,34 [1,86; 15,34]	0,002
Augenerkrankungen	266	20 (7,5)	Not reached [-; -]	255	17 (6,7)	Not reached [-; -]	0,65 [0,32; 1,31]	0,225
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	150 (56,4)	13,0 [10,7; 18,1]	255	174 (68,2)	1,9 [1,1; 3,1]	0,45 [0,36; 0,57]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	153 (57,5)	11,9 [6,1; 18,0]	255	184 (72,2)	3,3 [2,7; 4,7]	0,56 [0,45; 0,70]	<0,001
Leber- und Gallenerkrankungen	266	5 (1,9)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	0,88 [0,25; 3,08]	0,836
Erkrankungen des Immunsystems	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	1,19 [0,20; 7,11]	0,849
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	266	105 (39,5)	35,4 [25,7; 49,4]	255	94 (36,9)	21,1 [17,4; -]	0,78 [0,58; 1,04]	0,087
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	266	25 (9,4)	Not reached [-; -]	255	24 (9,4)	Not reached [-; -]	0,70 [0,39; 1,25]	0,231
Untersuchungen	266	77 (28,9)	67,3 [54,1; -]	255	89 (34,9)	Not reached [-; -]	0,56 [0,41; 0,77]	<0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	101 (38,0)	45,0 [33,9; -]	255	97 (38,0)	Not reached [21,9; -]	0,71 [0,53; 0,95]	0,020
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	266	113 (42,5)	32,7 [21,0; 46,6]	255	95 (37,3)	30,9 [18,7; -]	0,80 [0,60; 1,06]	0,125
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	266	18 (6,8)	Not reached [-; -]	255	12 (4,7)	Not reached [-; -]	1,09 [0,51; 2,32]	0,825
Erkrankungen des Nervensystems	266	58 (21,8)	Not reached [-; -]	255	105 (41,2)	20,9 [13,0; -]	0,36 [0,26; 0,51]	<0,001
Produkt-assoziierte Probleme	266	5 (1,9)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	0,96 [0,25; 3,68]	0,958
Psychiatrische Erkrankungen	266	38 (14,3)	Not reached [-; -]	255	43 (16,9)	Not reached [-; -]	0,67 [0,43; 1,05]	0,081
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	266	72 (27,1)	Not reached [-; -]	255	45 (17,6)	Not reached [-; -]	1,33 [0,91; 1,93]	0,143
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	266	18 (6,8)	Not reached [-; -]	255	8 (3,1)	Not reached [-; -]	1,52 [0,64; 3,60]	0,347

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	266	91 (34,2)	51,6 [31,0; -]	255	75 (29,4)	Not reached [32,1; -]	0,92 [0,67; 1,25]	0,584
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	114 (42,9)	27,1 [18,1; 34,1]	255	127 (49,8)	9,1 [6,1; -]	0,58 [0,45; 0,75]	<0,001
Gefäßerkrankungen	266	39 (14,7)	Not reached [-; -]	255	32 (12,5)	Not reached [-; -]	0,83 [0,51; 1,35]	0,460

a: Datenschnitt: 07.09.2016.
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT).
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (>=10 g/dl vs. <10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (<3 Monate vs. >=3 Monate).
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	54 (20,3)	Not reached [-; -]	255	134 (52,5)	9,7 [6,0; 18,1]	0,25 [0,18; 0,34]	<0,001
Herzerkrankungen	266	15 (5,6)	Not reached [-; -]	255	16 (6,3)	Not reached [-; -]	0,63 [0,30; 1,32]	0,222
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	266	15 (5,6)	Not reached [98,0; -]	255	11 (4,3)	Not reached [-; -]	0,73 [0,31; 1,71]	0,471
Endokrine Erkrankungen	266	31 (11,7)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	4,45 [1,71; 11,58]	0,002
Augenerkrankungen	266	22 (8,3)	Not reached [-; -]	255	17 (6,7)	Not reached [-; -]	0,66 [0,33; 1,32]	0,237
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	152 (57,1)	13,0 [10,7; 18,1]	255	175 (68,6)	1,9 [1,0; 3,1]	0,46 [0,36; 0,57]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	158 (59,4)	11,9 [6,1; 18,0]	255	184 (72,2)	3,3 [2,7; 4,7]	0,56 [0,45; 0,70]	<0,001
Leber- und Gallenerkrankungen	266	5 (1,9)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	0,88 [0,25; 3,08]	0,836
Erkrankungen des Immunsystems	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	1,18 [0,20; 7,08]	0,856
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	266	111 (41,7)	35,4 [25,7; 49,4]	255	95 (37,3)	21,1 [16,6; -]	0,77 [0,58; 1,03]	0,077

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{de}
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	266	28 (10,5)	Not reached [-; -]	255	24 (9,4)	Not reached [-; -]	0,70 [0,39; 1,26]	0,233
Untersuchungen	266	79 (29,7)	72,1 [54,1; -]	255	91 (35,7)	Not reached [-; -]	0,54 [0,40; 0,75]	<0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	105 (39,5)	45,0 [33,9; 85,4]	255	98 (38,4)	Not reached [19,3; -]	0,71 [0,53; 0,95]	0,019
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	266	115 (43,2)	32,7 [21,0; 46,6]	255	95 (37,3)	30,9 [18,7; -]	0,80 [0,61; 1,07]	0,129
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	266	18 (6,8)	Not reached [-; -]	255	14 (5,5)	Not reached [58,3; -]	0,83 [0,39; 1,76]	0,633
Erkrankungen des Nervensystems	266	58 (21,8)	Not reached [92,1; -]	255	106 (41,6)	20,9 [13,0; -]	0,35 [0,25; 0,49]	<0,001
Produkt-assoziierte Probleme	266	5 (1,9)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	0,96 [0,25; 3,68]	0,958
Psychiatrische Erkrankungen	266	37 (13,9)	Not reached [-; -]	255	43 (16,9)	Not reached [-; -]	0,66 [0,42; 1,03]	0,067
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	266	75 (28,2)	Not reached [85,4; -]	255	45 (17,6)	Not reached [-; -]	1,35 [0,93; 1,96]	0,118
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	266	19 (7,1)	Not reached [-; -]	255	8 (3,1)	Not reached [-; -]	1,52 [0,64; 3,60]	0,347
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	266	94 (35,3)	51,6 [31,0; 80,3]	255	75 (29,4)	Not reached [32,1; -]	0,91 [0,67; 1,24]	0,550
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	116 (43,6)	27,1 [18,1; 34,1]	255	127 (49,8)	9,1 [6,1; -]	0,58 [0,45; 0,75]	<0,001
Gefäßerkrankungen	266	43 (16,2)	Not reached [-; -]	255	32 (12,5)	Not reached [-; -]	0,86 [0,53; 1,39]	0,531

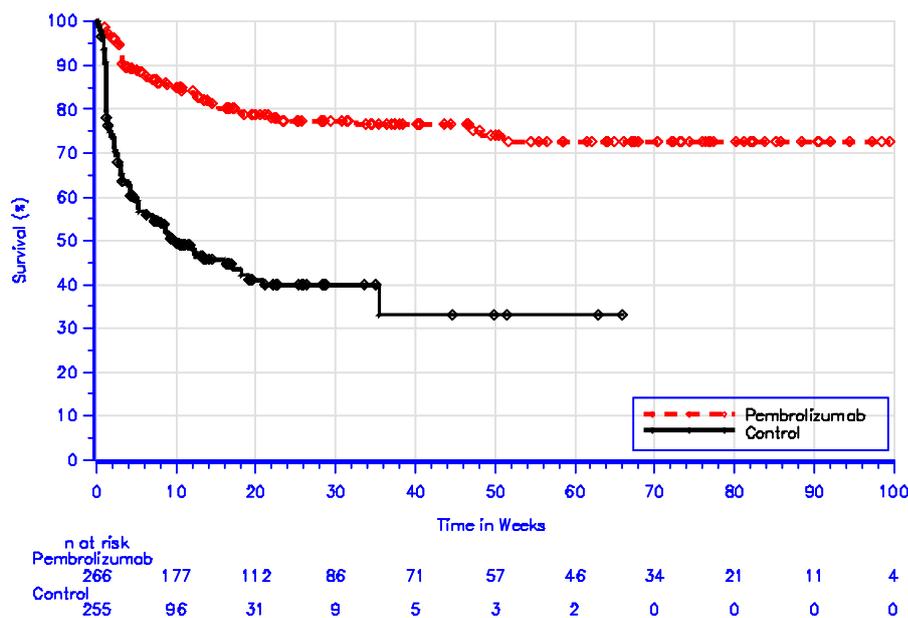
a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (>=10 g/dl vs. <10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (<3 Monate vs. >=3 Monate)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall.

In den folgenden SOC zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (Tabelle 4-37):

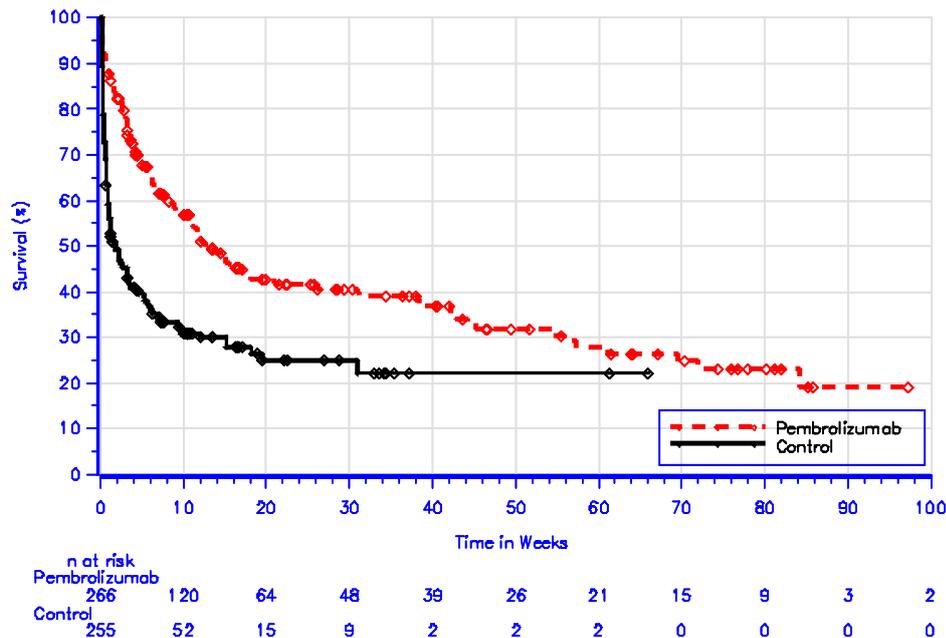
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 24)
(20,3 % vs. 52,5 %; HR=0,25; 95 %-KI: [0,18; 0,34]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Anämie (17,3 % vs. 36,5 %)
 - Neutropenie (0 % vs. 17,6 %)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 25)
(57,1 % vs. 68,6 %; HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,57]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Verstopfung (19,2 % vs. 31,8 %)
 - Übelkeit (20,7 % vs. 28,6 %)
 - Diarrhö (16,2 % vs. 19,2 %)
 - Erbrechen (14,3 % vs. 13,3 %)
 - Unterleibsschmerzen (12,4 % vs. 13,7 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 26)
(59,4 % vs. 72,2 %; HR=0,56; 95 %-KI: [0,45; 0,70]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Erschöpfung (25,6 % vs. 33,7 %)
 - Asthenie (12,0 % vs. 20,8 %)
 - Fieber (13,9 % vs. 12,9 %)
 - Peripheres Ödem (10,5 % vs. 15,7 %)
- Untersuchungen (Abbildung 27)
(29,7 % vs. 35,7 %; HR=0,54; 95 %-KI: [0,40; 0,75], p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Neutrophilenzahl erniedrigt (0,4 % vs. 15,3 %)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 28)
(39,5 % vs. 38,4 %; HR=0,71; 95 %-KI: [0,53; 0,95], p=0,019)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Appetit vermindert (21,4 % vs. 21,2 %)

- Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 29)
(21,8 % vs. 41,6 %; HR=0,35, 95 %-KI: [0,25; 0,49], p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Periphere Neuropathie (0,4 % vs. 12,2 %)
 - Periphere sensorische Neuropathie (0,8 % vs. 11,0 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Abbildung 30)
(43,6 % vs. 49,8 %; HR=0,58, 95 %-KI: [0,45; 0,75], p<0,001)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Haarausfall (0,8 % vs. 38,8 %)
 - Juckreiz (23,7 % vs. 5,9 %)
 - Ausschlag (11,3 % vs. 6,7 %)



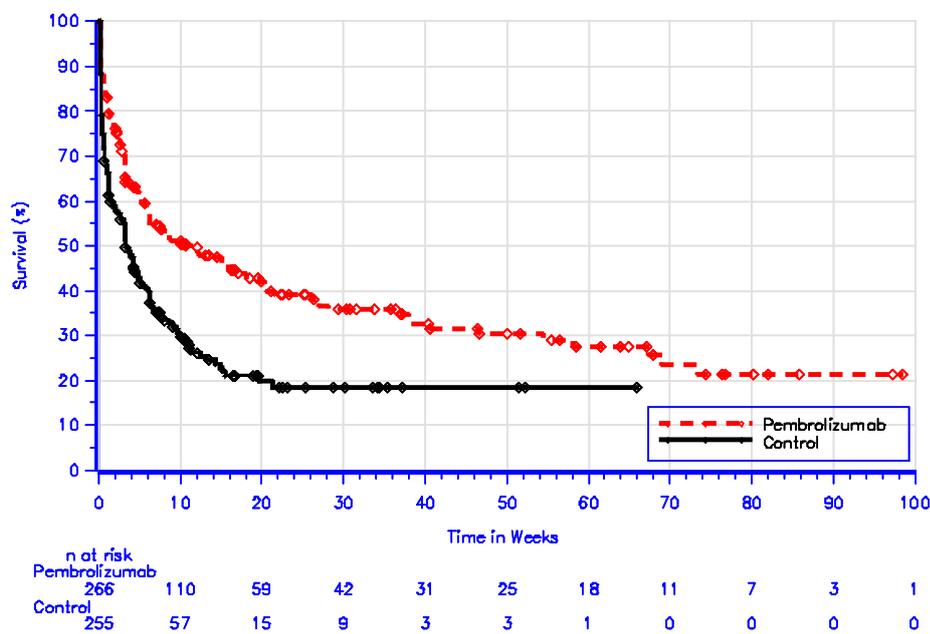
Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045



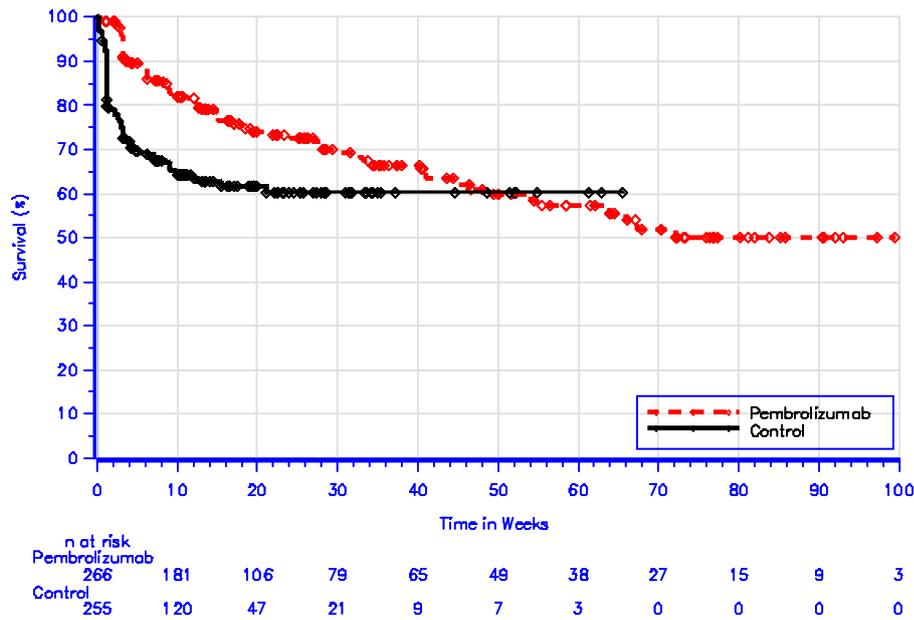
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045



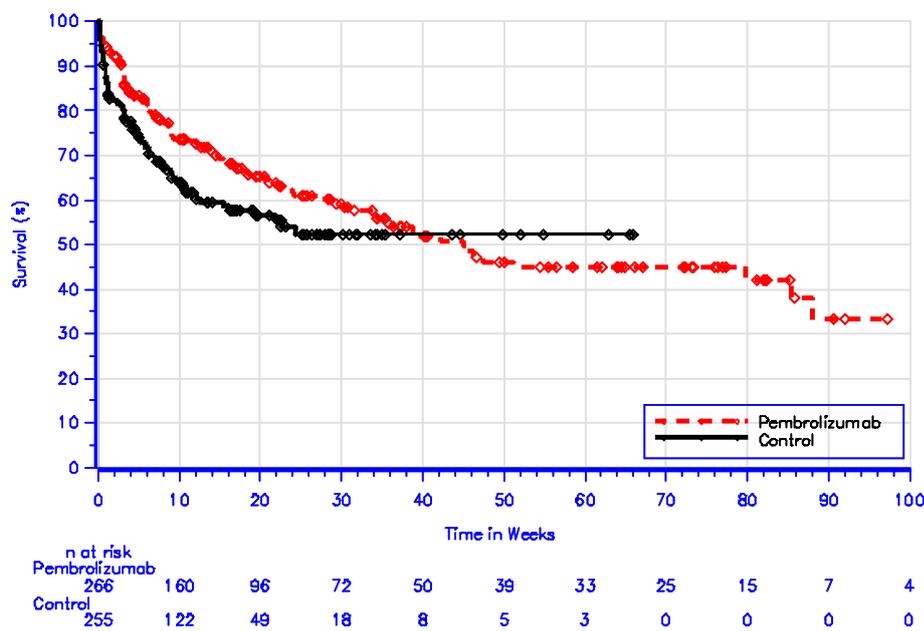
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045



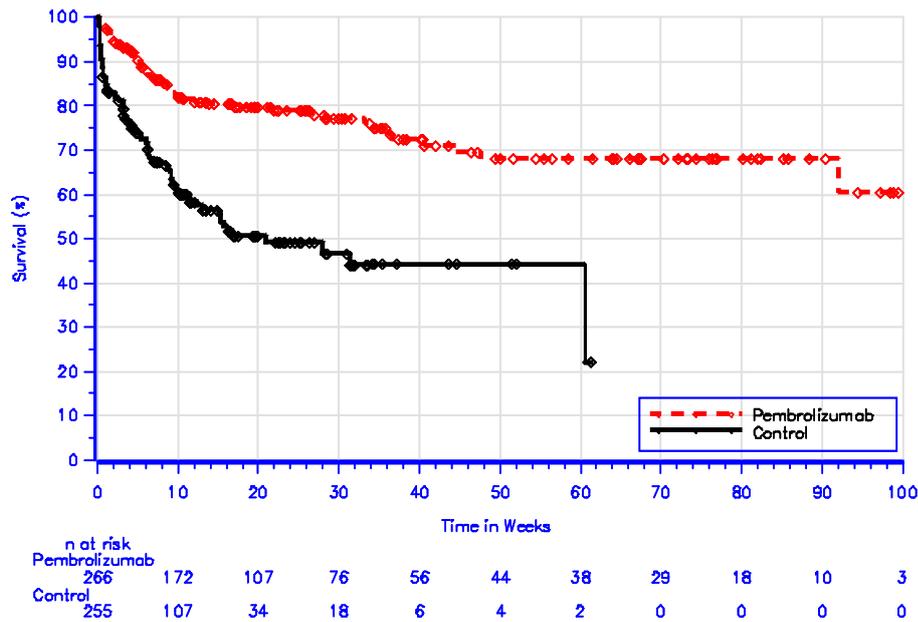
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045



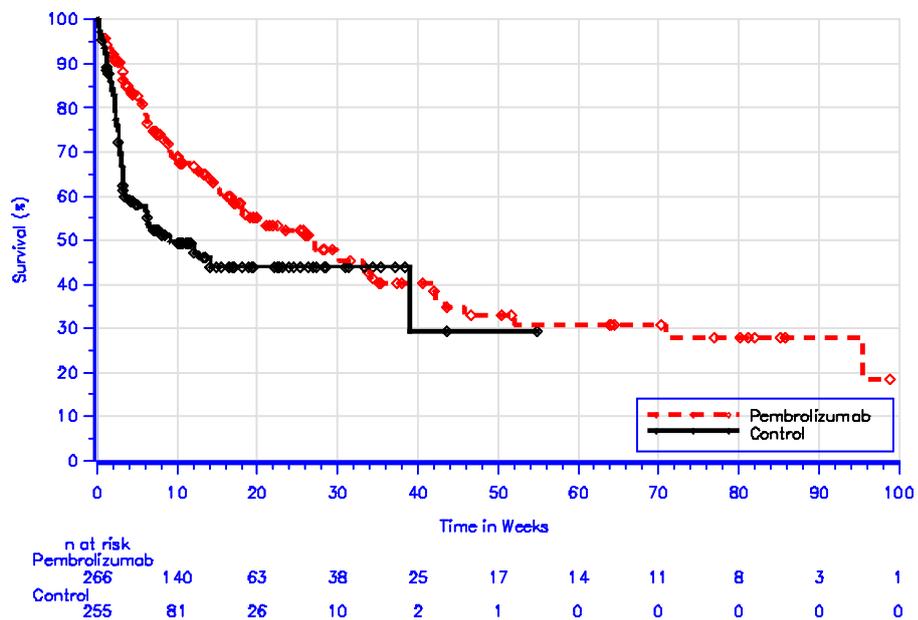
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045



Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045



Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 045

In der Studie KEYNOTE 045 zeigen sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie in folgenden SOC (Tabelle 4-36):

- Endokrine Erkrankungen
(11,7 % vs. 2,0 %; HR=4,45; 95 %-KI: [1,71; 11,58], p=0,002)
 - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Keine

In allen weiteren SOC zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapien.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	30 (11,8)	Not reached [-; -]	0,18 [0,07; 0,41]	<0,001
Herzerkrankungen	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	0,83 [0,20; 3,51]	0,801
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	2,49 [0,26; 24,19]	0,431
Augenerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	12 (4,5)	Not reached [-; -]	255	33 (12,9)	Not reached [-; -]	0,22 [0,11; 0,45]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	11 (4,1)	Not reached [-; -]	255	15 (5,9)	Not reached [-; -]	0,59 [0,27; 1,32]	0,198
Leber- und Gallenerkrankungen	266	2 (0,8)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	1,94 [0,18; 21,41]	0,588
Erkrankungen des Immunsystems	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	266	37 (13,9)	Not reached [-; -]	255	32 (12,5)	Not reached [-; -]	0,97 [0,60; 1,57]	0,891
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	0,90 [0,27; 3,01]	0,867
Untersuchungen	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	7 (2,7)	Not reached [-; -]	0,41 [0,10; 1,58]	0,194
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	7 (2,7)	Not reached [-; -]	0,79 [0,27; 2,32]	0,667

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	266	5 (1,9)	Not reached [-; -]	255	3 (1,2)	Not reached [-; -]	1,49 [0,35; 6,28]	0,590
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	266	8 (3,0)	Not reached [-; -]	255	6 (2,4)	Not reached [-; -]	1,14 [0,39; 3,32]	0,804
Erkrankungen des Nervensystems	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	0,61 [0,14; 2,79]	0,529
Produkt-assoziierte Probleme	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	266	20 (7,5)	Not reached [-; -]	255	16 (6,3)	Not reached [-; -]	1,15 [0,59; 2,23]	0,677
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	1,24 [0,10; 15,27]	0,866
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	266	12 (4,5)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	2,02 [0,70; 5,83]	0,193
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	266	5 (1,9)	Not reached [-; -]	255	3 (1,2)	Not reached [-; -]	1,53 [0,36; 6,44]	0,562

a: Datenschnitt: 07.09.2016.
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT).
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	31 (12,2)	Not reached [-; -]	0,17 [0,07; 0,40]	<0,001
Herzkrankungen	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	0,82 [0,19; 3,49]	0,788

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	2,49 [0,26; 24,19]	0,431
Augenerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	13 (4,9)	Not reached [102,7; -]	255	33 (12,9)	Not reached [-; -]	0,21 [0,10; 0,43]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	12 (4,5)	Not reached [-; -]	255	15 (5,9)	Not reached [-; -]	0,60 [0,27; 1,33]	0,207
Leber- und Gallenerkrankungen	266	2 (0,8)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	1,94 [0,18; 21,41]	0,588
Erkrankungen des Immunsystems	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	266	39 (14,7)	Not reached [-; -]	255	32 (12,5)	Not reached [-; -]	0,96 [0,60; 1,56]	0,881
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	0,90 [0,27; 3,01]	0,867
Untersuchungen	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	6 (2,4)	Not reached [-; -]	0,47 [0,12; 1,91]	0,295
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	8 (3,0)	Not reached [-; -]	255	7 (2,7)	Not reached [-; -]	0,83 [0,29; 2,38]	0,728
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	266	5 (1,9)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	2,21 [0,42; 11,49]	0,347
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	266	8 (3,0)	Not reached [-; -]	255	7 (2,7)	Not reached [-; -]	0,89 [0,31; 2,54]	0,821
Erkrankungen des Nervensystems	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [60,6; -]	0,42 [0,10; 1,84]	0,253
Produkt-assoziierte Probleme	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	266	21 (7,9)	Not reached [-; -]	255	16 (6,3)	Not reached [-; -]	1,16 [0,60; 2,24]	0,666
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	1,24 [0,10; 15,24]	0,869
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	266	14 (5,3)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	1,94 [0,67; 5,65]	0,224
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

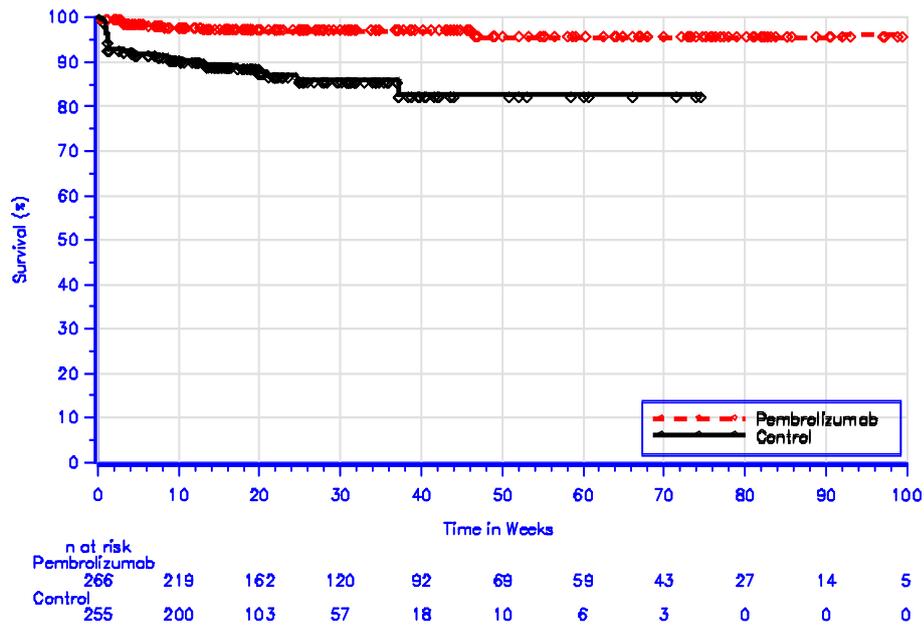
Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gefäßerkrankungen	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	3 (1,2)	Not reached [-; -]	1,67 [0,41; 6,77]	0,470

a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar.

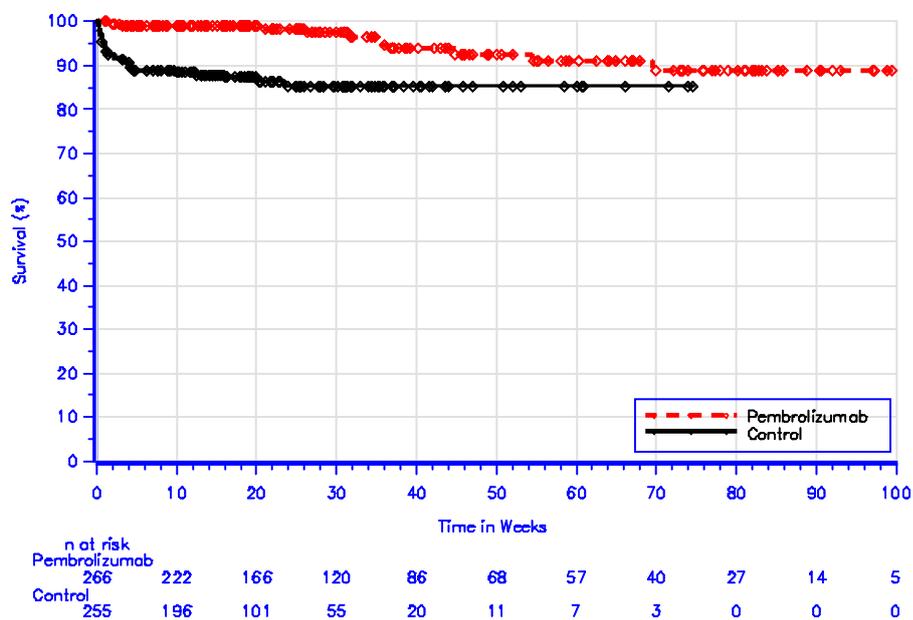
In den folgenden SOC zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (Tabelle 4-39):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 31)
(2,6 % vs. 12,2 %; HR=0,17; 95 %-KI: [0,07; 0,40]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 1 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Febrile Neutropenie (0 % vs. 6,3 %)
 - Anämie (2,6 % vs. 3,1 %)
 - Neutropenie (0 % vs. 2,0 %)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 32)
(4,9 % vs. 12,9 %; HR=0,21; 95 %-KI: [0,10; 0,43]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 1 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Darmverschluss (0 % vs. 3,1 %)
 - Verstopfung (0 % vs. 2,7 %)
 - Unterleibsschmerzen (0,4 % vs. 1,6 %)
 - Diarrhö (1,1 % vs. 0,8 %)
 - Colitis (1,5 % vs. 0 %)
 - Ileus (0 % vs. 1,2 %)



Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 045



Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 045

In allen weiteren SOC zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	25 (9,4)	Not reached [-; -]	255	76 (29,8)	Not reached [-; -]	0,24 [0,15; 0,38]	<0,001
Herzerkrankungen	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	0,72 [0,16; 3,24]	0,673
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	266	2 (0,8)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	20 (7,5)	Not reached [-; -]	255	41 (16,1)	Not reached [-; -]	0,27 [0,15; 0,49]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	21 (7,9)	Not reached [-; -]	255	38 (14,9)	Not reached [-; -]	0,40 [0,23; 0,70]	0,001
Leber- und Gallenerkrankungen	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	0,52 [0,05; 5,74]	0,593
Erkrankungen des Immunsystems	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	266	36 (13,5)	Not reached [-; -]	255	29 (11,4)	Not reached [-; -]	0,90 [0,54; 1,48]	0,666
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	266	6 (2,3)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	0,94 [0,25; 3,58]	0,927
Untersuchungen	266	22 (8,3)	Not reached [-; -]	255	42 (16,5)	Not reached [-; -]	0,38 [0,23; 0,66]	<0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	31 (11,7)	Not reached [-; -]	255	28 (11,0)	Not reached [-; -]	0,77 [0,45; 1,31]	0,332
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	266	14 (5,3)	Not reached [-; -]	255	10 (3,9)	Not reached [-; -]	1,16 [0,51; 2,65]	0,720
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	266	11 (4,1)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	1,57 [0,53; 4,68]	0,418
Erkrankungen des Nervensystems	266	5 (1,9)	Not reached [-; -]	255	17 (6,7)	Not reached [-; -]	0,24 [0,09; 0,67]	0,006
Produkt-assoziierte Probleme	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	3,13 [0,34; 28,75]	0,314
Psychiatrische Erkrankungen	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	0,48 [0,04; 5,26]	0,544

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	266	27 (10,2)	Not reached [-; -]	255	10 (3,9)	Not reached [-; -]	1,86 [0,89; 3,91]	0,101
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	266	2 (0,8)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	0,48 [0,04; 5,28]	0,545
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	266	15 (5,6)	Not reached [-; -]	255	9 (3,5)	Not reached [-; -]	1,38 [0,60; 3,19]	0,447
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	6 (2,4)	Not reached [-; -]	0,14 [0,02; 1,18]	0,071
Gefäßerkrankungen	266	11 (4,1)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	1,74 [0,54; 5,62]	0,355

a: Datenschnitt: 07.09.2016.
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT).
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	25 (9,4)	Not reached [-; -]	255	80 (31,4)	Not reached [-; -]	0,23 [0,14; 0,36]	<0,001
Herzerkrankungen	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	0,72 [0,16; 3,24]	0,673
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	266	2 (0,8)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	21 (7,9)	102,7 [102,7; -]	255	41 (16,1)	Not reached [-; -]	0,25 [0,14; 0,46]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	22 (8,3)	Not reached [-; -]	255	38 (14,9)	Not reached [-; -]	0,40 [0,23; 0,70]	0,001
Leber- und Gallenerkrankungen	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	0,52 [0,05; 5,74]	0,593

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Immunsystems	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	266	36 (13,5)	Not reached [-; -]	255	30 (11,8)	Not reached [-; -]	0,84 [0,51; 1,38]	0,482
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	0,94 [0,25; 3,58]	0,927
Untersuchungen	266	24 (9,0)	Not reached [-; -]	255	45 (17,6)	Not reached [-; -]	0,36 [0,21; 0,61]	<0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	34 (12,8)	Not reached [-; -]	255	29 (11,4)	Not reached [-; -]	0,75 [0,45; 1,26]	0,278
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	266	14 (5,3)	Not reached [-; -]	255	9 (3,5)	Not reached [-; -]	1,29 [0,55; 3,01]	0,562
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	266	11 (4,1)	Not reached [-; -]	255	7 (2,7)	Not reached [58,3; -]	0,92 [0,33; 2,58]	0,879
Erkrankungen des Nervensystems	266	6 (2,3)	Not reached [-; -]	255	18 (7,1)	Not reached [60,6; -]	0,22 [0,08; 0,59]	0,003
Produkt-assoziierte Probleme	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	3,13 [0,34; 28,75]	0,314
Psychiatrische Erkrankungen	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	0,48 [0,04; 5,26]	0,544
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	266	28 (10,5)	Not reached [-; -]	255	10 (3,9)	Not reached [-; -]	1,86 [0,88; 3,90]	0,102
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	0,48 [0,04; 5,28]	0,545
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	266	17 (6,4)	Not reached [-; -]	255	9 (3,5)	Not reached [-; -]	1,34 [0,58; 3,11]	0,498
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	2 (0,8)	Not reached [-; -]	255	6 (2,4)	Not reached [-; -]	0,29 [0,06; 1,44]	0,129
Gefäßkrankungen	266	13 (4,9)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	1,82 [0,57; 5,80]	0,313

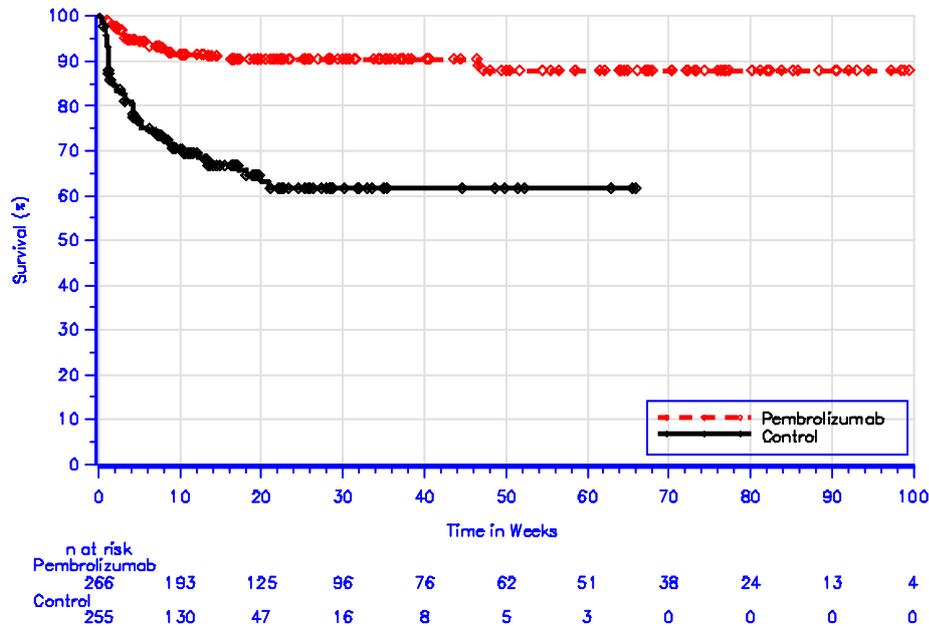
a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. 3 Monate)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar.

In den folgenden SOC zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (Tabelle 4-41):

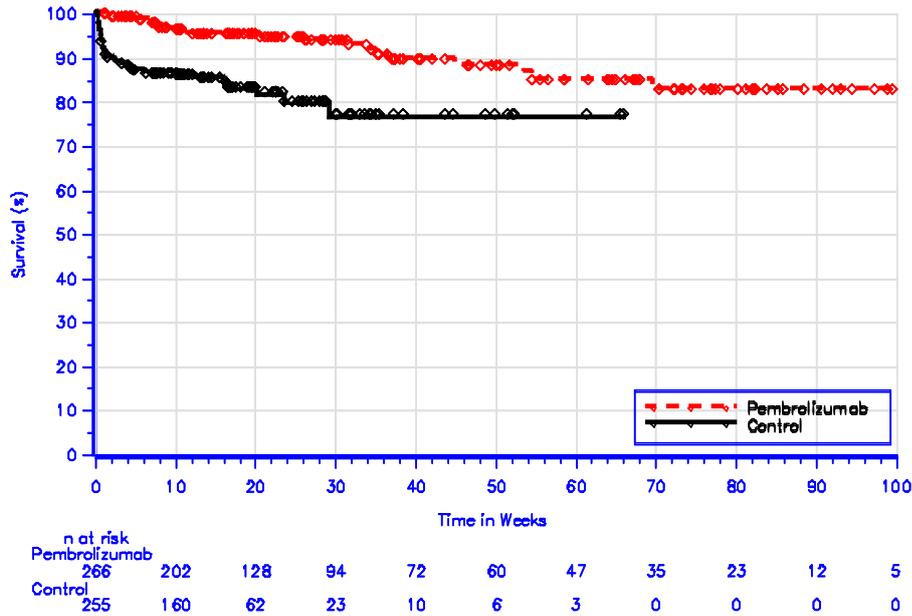
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 33)
(9,4 % vs. 31,4 %; HR=0,23; 95 %-KI: [0,14; 0,36], p<0,001)
 - PT mit ≥ 2 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Anämie (8,3 % vs. 13,7 %)
 - Neutropenie (0 % vs. 14,9 %)
 - Febrile Neutropenie (0 % vs. 7,8 %)
 - Leukopenie (0 % vs. 2,0 %)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 34)
(7,9 % vs. 16,1 %; HR=0,25; 95 %-KI: [0,14; 0,46]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 2 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Verstopfung (1,1 % vs. 3,1 %)
 - Unterleibsschmerzen (0,8 % vs. 2,7 %)
 - Diarrhö (1,5 % vs. 1,6 %)
 - Darmverschluss (0 % vs. 3,1 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 35)
(8,3 % vs. 14,9 %; HR=0,40; 95 %-KI: [0,23; 0,70]; p=0,001)
 - PT mit ≥ 2 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Erschöpfung (3,8 % vs. 5,9 %)
 - Asthenie (0,8 % vs. 5,1 %)
- Untersuchungen (Abbildung 36)
(9,0 % vs. 17,6 %; HR=0,36; 95 %-KI: [0,21; 0,61]; p<0,001)
 - PT mit ≥ 2 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Reduzierte Anzahl Neutrophile (0,4 % vs. 12,9 %)
 - Reduzierte Anzahl Leukozyten (0,4 % vs. 6,3 %)
 - Reduzierte Anzahl Lymphozyten (0,8 % vs. 2,4 %)
 - Aspartataminotransferase erhöht (2,3 % vs. 0,0 %)

- Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 37)
(2,3 % vs. 7,1 %; HR=0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,59]; p=0,003)
 - PT mit ≥ 2 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Periphere sensorische Neuropathie (0 % vs. 2,0 %)



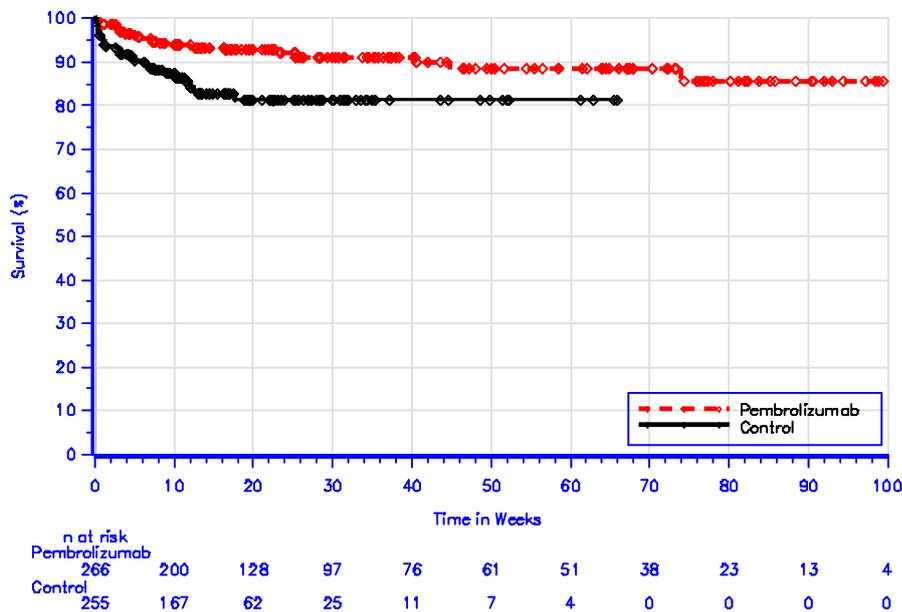
Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045



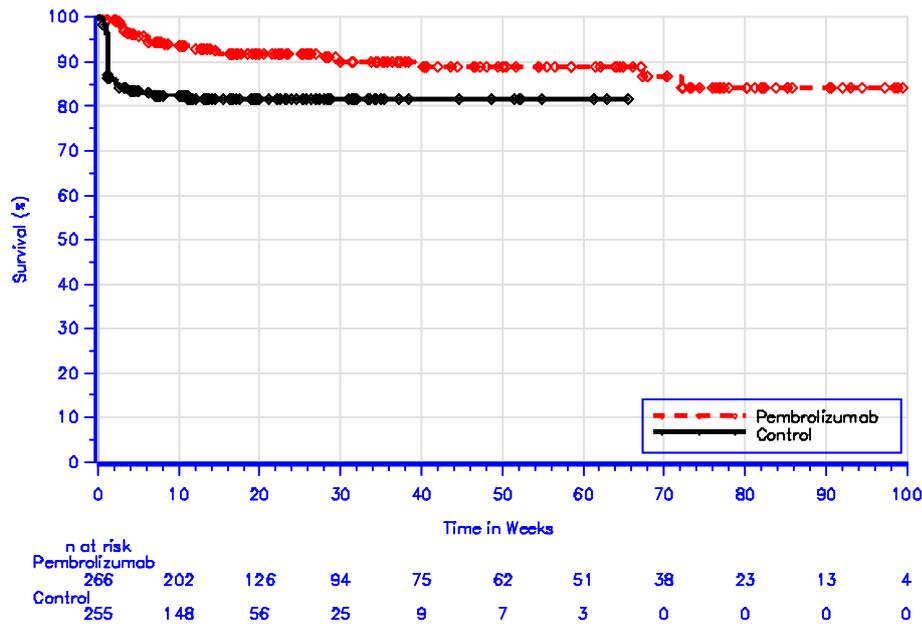
Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045



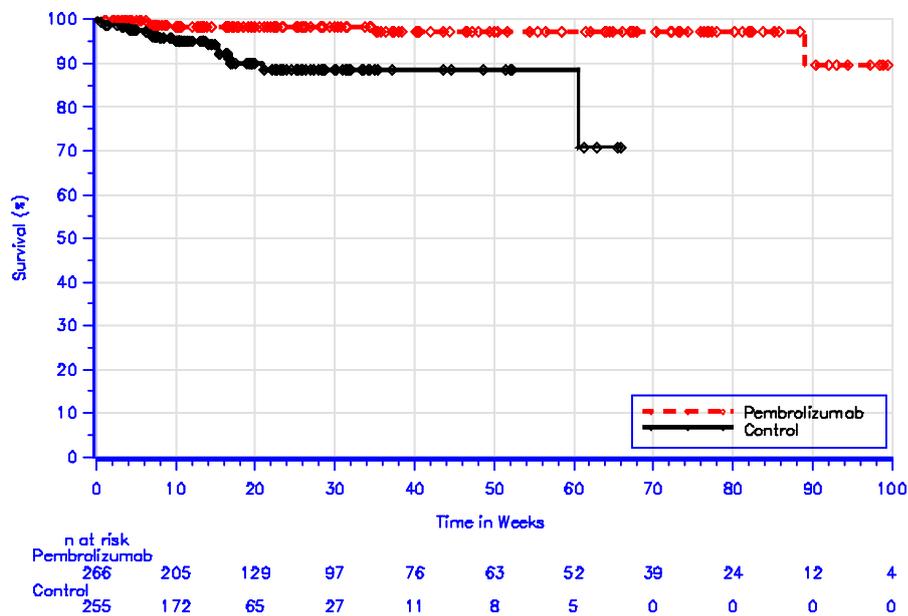
Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045



Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045



Database Cutoff Date: 18/JAN/2017

Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 045

In allen weiteren SOC zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	0	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	0,47 [0,04; 5,18]	0,537
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	0,55 [0,14; 2,13]	0,389
Leber- und Gallenerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	266	2 (0,8)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	0,86 [0,12; 6,17]	0,884
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	266	0	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	2,13 [0,21; 22,05]	0,525
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	12 (4,7)	Not reached [-; -]	0,07 [0,01; 0,56]	0,012
Produkt-assoziierte Probleme	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	2,19 [0,22; 21,90]	0,504

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	266	6 (2,3)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	4,02 [0,47; 34,31]	0,203
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 07.09.2016.
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT).
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	0	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	0,47 [0,04; 5,18]	0,537
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	6 (2,4)	Not reached [-; -]	0,47 [0,13; 1,72]	0,255
Leber- und Gallenerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	266	2 (0,8)	Not reached [-; -]	255	3 (1,2)	Not reached [-; -]	0,57 [0,10; 3,43]	0,541

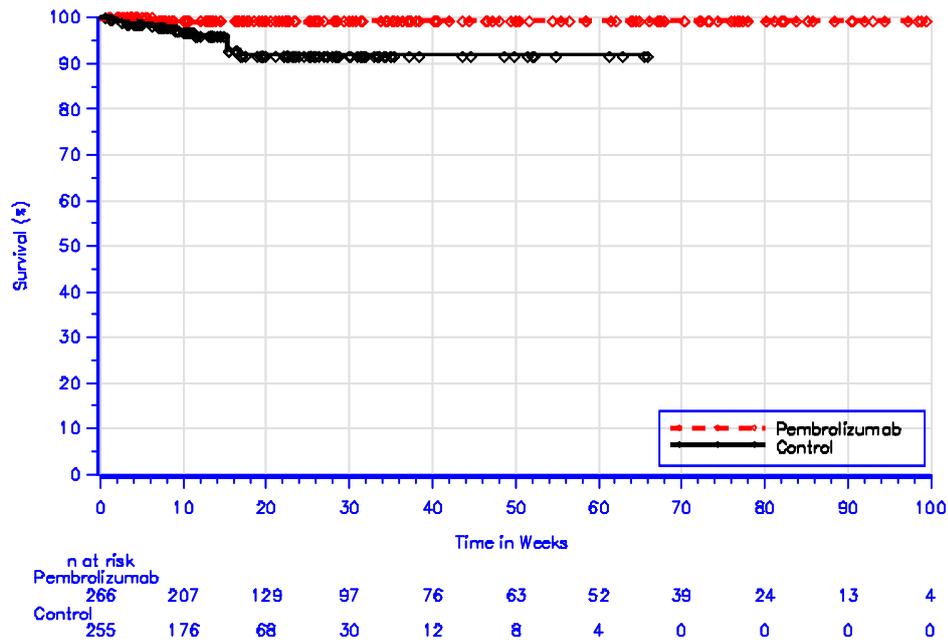
Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	266	0	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	266	4 (1,5)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	2,13 [0,21; 22,02]	0,527
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	12 (4,7)	Not reached [-; -]	0,07 [0,01; 0,56]	0,012
Produkt-assoziierte Probleme	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	266	3 (1,1)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	2,19 [0,22; 21,90]	0,504
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	266	9 (3,4)	Not reached [-; -]	255	1 (0,4)	Not reached [-; -]	5,06 [0,61; 41,99]	0,134
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	266	0	Not reached [-; -]	255	0	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

APaT: All Patients as Treated; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar.

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (0,4 % vs. 4,7 %; HR=0,07, 95 %-KI: [0,01; 0,56], p=0,012) (Tabelle 4-43; Abbildung 38):

- PT mit ≥ 2 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Chemotherapie):
 - Periphere sensorische Neuropathie (0 % vs. 2,0 %)



Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 045

In allen weiteren SOC zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 07.09.2016)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI	266	45 (16,9)	Not reached [-; -]	255	19 (7,5)	Not reached [-; -]	1,73 [1,00; 2,99]	0,050
Zeit bis zum Eintreten eines Schweren AEOSI CTCAE-Grad 3-5	266	12 (4,5)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	1,98 [0,61; 6,36]	0,253
Zeit bis zum Eintreten eines Schwerwiegenden AEOSI	266	14 (5,3)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	4,77 [1,06; 21,42]	0,042

a: Datenschnitt: 07.09.2016.
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT).
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI	266	49 (18,4)	92,4 [87,0; -]	255	19 (7,5)	Not reached [-; -]	1,77 [1,02; 3,06]	0,041
Zeit bis zum Eintreten eines Schweren AEOSI CTCAE-Grad 3-5	266	16 (6,0)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	2,21 [0,70; 6,99]	0,177
Zeit bis zum Eintreten eines Schwerwiegenden AEOSI	266	17 (6,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	4,88 [1,09; 21,81]	0,038

a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall.

Kongruente Ergebnisse beider Datenschnitte liegen auch für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) vor. In der Studie KEYNOTE 045 zeichnet sich für die Endpunkte Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt und Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Pembrolizumab ab (Tabelle 4-45). Für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ist kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Die Anzahl an Patienten mit einem Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse war mit 49 Patienten (18,4 %) im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu 19 Patienten (7,5 %) im Chemotherapie-Arm statistisch signifikant höher (HR=1,77; 95 %-KI: [1,02; 3,06]; p=0,041) (Tabelle 4-45, Abbildung 39). Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Endokrine Erkrankungen (10,9 % vs. 1,6 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (5,3 % vs. 0,4 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (2,3 % vs. 0,4 %) (Tabelle 4-46).

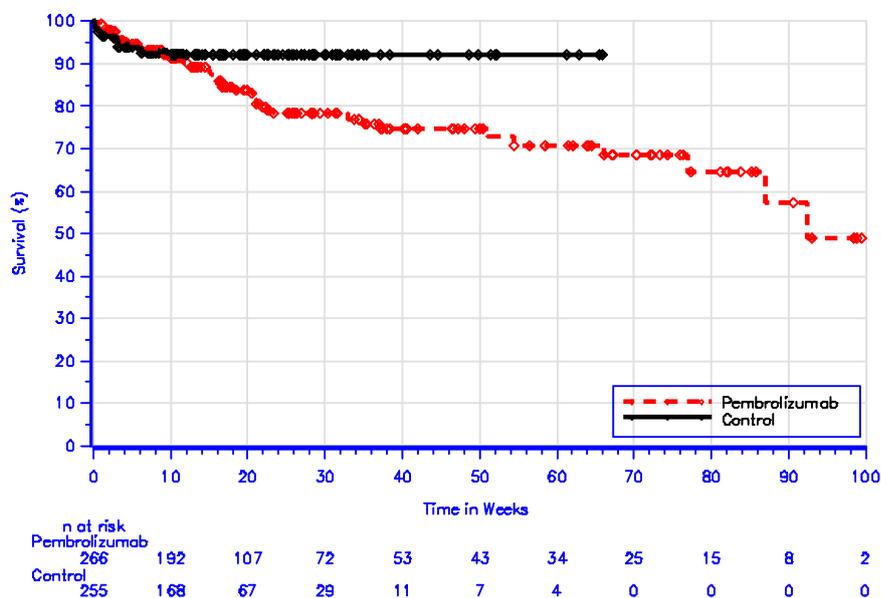
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gesamt nach SOC und PT der Studie KEYNOTE 045

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 266	Chemotherapie N ^c = 255
Systemorganklasse ^c PT ^d		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	49 (18,4)	19 (7,5)
Endokrine Erkrankungen	29 (10,9)	4 (1,6)
Hypothyreose	20 (7,5)	3 (1,2)
Hyperthyroidismus	10 (3,8)	1 (0,4)
Nebenniereninsuffizienz	2 (0,8)	0
Immunthyreoiditis	1 (0,4)	0
Hypophysitis	1 (0,4)	0
Thyroiditis	1 (0,4)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (2,3)	1 (0,4)
Kolitis	5 (1,9)	1 (0,4)
Enterokolitis	1 (0,4)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (0,4)
Ikterus	0	1 (0,4)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,4)	2 (0,8)
Überempfindlichkeit	1 (0,4)	2 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,4)	8 (3,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,4)	8 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4)	0
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,4)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0	1 (0,4)
Myositis	0	1 (0,4)

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	
	Pembrolizumab N ^e = 266	Chemotherapie N ^e = 255
Systemorganklasse^c		
PT^d		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,8)	0
Autoimmune Nephritis	1 (0,4)	0
Nephritis	1 (0,4)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (5,3)	1 (0,4)
Pneumonitis	12 (4,5)	0
interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,8)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (1,1)	2 (0,8)
Pruritus	1 (0,4)	1 (0,4)
Ausschlag	2 (0,8)	0
Dermatitis exfoliativa	1 (0,4)	0
Medikamentenausschlag	0	1 (0,4)

a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Nachbeobachtungszeit für Unerwünschte Ereignisse (+30 Tage)
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Spalten, gerundet, mit dem Inzidenzkriterium übereinstimmt
d: Die MedDRA PT 'Progression einer Neubildung', 'Progression eines malignen Neoplasmas' und 'Progression einer Erkrankung' wurden nicht berücksichtigt
e: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)

AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis); APaT: All Patients as Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse.



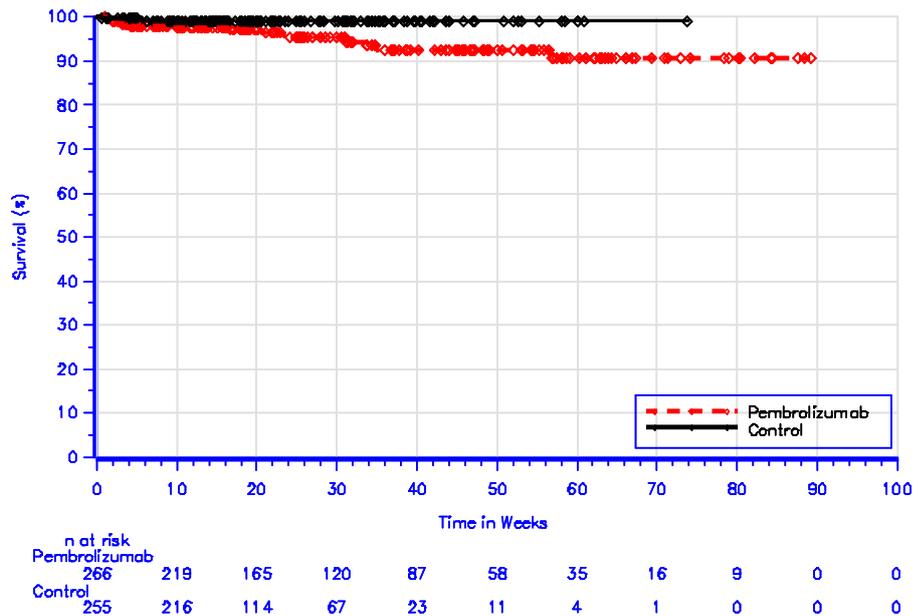
Database Cutoff Date: 18JAN2017

Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 045

Ebenfalls war die Häufigkeit der Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse mit 6,4 % unter Pembrolizumab signifikant höher im Vergleich zu 0,8 % unter Chemotherapie (HR=4,88; 95 %-KI: [1,09; 21,81]; p=0,038) (Tabelle 4-45; Abbildung 40). Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (1,9 % vs. 0,0 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (3,0 % vs. 0,0 %) (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach SOC und PT der Studie KEYNOTE 045

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	
	Pembrolizumab N ^e = 266	Chemotherapie N ^e = 255
Systemorganklasse^c		
PT^d		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	17 (6,4)	2 (0,8)
Endokrine Erkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,4)	0
Hyperthyroidismus	0	1 (0,4)
Hypophysitis	1 (0,4)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (1,9)	0
Kolitis	4 (1,5)	0
Enterokolitis	1 (0,4)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (0,4)
Ikterus	0	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4)	0
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,4)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,8)	0
Autoimmune Nephritis	1 (0,4)	0
Nephritis	1 (0,4)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (3,0)	0
Pneumonitis	6 (2,3)	0
interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,8)	0
a: Datenschnitt: 18.01.2017		
b: Nachbeobachtungszeit für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (+90 Tage)		
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Spalten, gerundet, mit dem Inzidenzkriterium übereinstimmt		
d: Die MedDRA PTs 'Progression einer Neubildung', 'Progression eines malignen Neoplasmas' und 'Progression einer Erkrankung' wurden nicht berücksichtigt		
e: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)		
AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis); APaT: All Patients as Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse.		



Database Cutoff Date: 07SEP2016

Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 045

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.

Da nur eine RCT zu dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden gemäß der VerFO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥1) und geografischer Region (EU vs. Nicht-EU) berichtet. Zusätzlich werden noch Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen dargestellt:

- Histologie (Rein Urothel vs. Überwiegend Urothel)
- Raucherstatus (Aktiver/Ehemaliger Raucher vs. Nie-Raucher)
- Hämoglobinwert zu Baseline (≥10 g/dl vs. <10 g/dl)
- Vorliegen von Lebermetastasen (Nein vs. Ja)
- Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (≥3 Monate vs. <3 Monate)
- Anzahl der Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3-4)
- Ausprägung der PD-L1 Expression (PD-L1 CPS<1 % vs. CPS≥1 %; CPS<10 % vs. CPS≥10 %)
- Platinumbasierter Vortherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)
- Art der Vortherapie (Neoadjuvant vs. Adjuvant vs. Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie)
- Chemotherapie nach Ermessen des Arztes (Vinflunin vs. Paclitaxel vs. Docetaxel)

- Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten (Nein vs. Ja)

In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts vom 18.01.2017 dargestellt. Die Auswertungen des ersten Datenschnitts vom 07.09.2016 stehen im Einklang zu den Auswertungen des zweiten Datenschnitts (29).

Nachdem die Anzahl der zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten des Urothelkarzinoms generell sehr limitiert ist, werden in Deutschland in der klinischen Praxis – trotz fehlender expliziter Zulassung – auch verschiedene taxanbasierte Monochemotherapien (z. B. Paclitaxel und Docetaxel) verabreicht (5, 7-9). Insgesamt umfasst der Vergleichsarm in der Studie KEYNOTE 045 somit Therapieoptionen, welche die aktuelle Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegeln. Im vorliegenden Dossier wird deshalb der Therapieeffekt von Pembrolizumab gegenüber Vinflunin sowie einer begründeten „Off-Label“-Therapie der Taxane untersucht. Weitere Ausführungen sowie die Ergebnisse der TPC-Befragung sind der Tabelle 4-11 in Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Aus den erörterten Gründen wird im vorliegenden Dossier die Subgruppe „Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten - Ja“ wie folgt operationalisiert:

- Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes für eine Therapie mit Vinflunin geeignet waren
- Patienten, die nicht für eine Therapie mit Vinflunin geeignet gewesen wären und aufgrund von medizinischen Gründen (z. B. Bedenken hinsichtlich des Risiko-Nutzen-Profiles, der Effektivität oder des Sicherheitsprofils) mit einer Taxan-Therapie behandelt wurden (Off-Label Anwendung)
- Patienten, die aus anderen Gründen nicht für eine Therapie mit Vinflunin geeignet gewesen wären

Der internationale Stellenwert der taxanbasierten Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie wird durch die Antworten im Rahmen der TPC-Befragung insbesondere hervorgehoben. Die einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption Vinflunin ist in anderen Ländern kein Therapiestandard in der vorliegenden Indikation, es ist zum Teil weder zugelassen noch erhältlich. Um den Anforderungen der deutschen Situation gerecht zu werden, werden diese Patienten in der Subgruppe „Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten“ unter der Angabe „Nein“ operationalisiert.

Im Rahmen der Subgruppe werden die Patienten, die gemäß der beschriebenen Operationalisierung „Vinflunin+begründete „Off-Label“-Anwendung der Taxane (Ja) vs. Anderen (Nein)“ untersucht. Eine ausführliche Erläuterung über die Auswahl und Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 dargestellt.

In der Subgruppe nach dem Hämoglobinwert sind bei den Krankheitssymptomen Ermüdung und Verstopfung signifikante Interaktionstests aufgetreten, die mit signifikanten Effekten bei unterschiedlichen Effektrichtungen der beiden Subgruppen einhergehen. Das Auftreten dieses Effektes ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Zuweisung der Patienten zu Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel vor Randomisierung zurückzuführen, da der Hämoglobinwert ein relevanter Faktor in der Auswahl der Chemotherapie des Studienarztes darstellt. Im Hinblick auf die Datenauswertung der Studie KEYNOTE 045 konnte kein endpunktübergreifender systematischer Unterschied zwischen den drei Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel statistisch nachgewiesen werden. Bis auf das Symptom Verstopfung sind sämtliche Interaktionstests nicht statistisch signifikant. Damit liefern die Studienanalysen keinen Anhaltspunkt, der die Übertragbarkeit der Gesamtstudienresultate auf die zVT Vinflunin in Frage stellt. Des Weiteren wird dieser Eindruck auch durch die Subgruppenanalysen nach den Populationen basierend auf dem TPC Survey bestätigt. Somit zeigen sich - wie in der Beratungsanforderung des G-BA benannt - gleichgerichtete Therapieeffekte der Taxane und Vinflunin, weshalb die gesamte Studienpopulation der Studie KEYNOTE 045 zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen werden kann (3).

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert, werden für den Endpunkt Gesamtüberleben entsprechend Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1/2), geografischer Region (EU vs. Nicht-EU und Ostasien vs. Nicht-Ostasien), Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß), Histologie (Rein Urothel vs. Überwiegend Urothel), Raucherstatus (Aktiver/Ehemaliger Raucher vs. Nie-Raucher), Hämoglobinwert zu Baseline (≥10 g/dl vs. <10 g/dl), Vorliegen von Lebermetastasen (Nein vs. Ja), Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (≥3 Monate vs. <3 Monate), Anzahl der Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3-4), Ausprägung der PD-L1 Expression (PD-L1 CPS<1 % vs. CPS≥1 %; CPS<10 % vs. CPS≥10 %), Platinbasierte Vortherapie (Cisplatin vs. Carboplatin), Art der Vortherapie (Neoadjuvant vs. Adjuvant vs. Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie), Chemotherapie nach Ermessen des Arztes (Vinflunin vs. Paclitaxel vs. Docetaxel) und Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten (Nein vs. Ja) dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Gesamtüberleben	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	105	68 (64,8)	8,0 [6,0; 11,8]	125	95 (76,0)	7,5 [6,3; 9,7]	0,69 [0,49; 0,95]	0,024	0,663 (0 %)
≥65	165	102 (61,8)	11,1 [8,4; 14,1]	147	101 (68,7)	7,2 [5,2; 8,5]	0,76 [0,57; 1,00]	0,053	
Geschlecht									
Männlich	200	123 (61,5)	10,8 [8,0; 13,4]	202	146 (72,3)	7,4 [6,3; 8,5]	0,68 [0,53; 0,87]	0,002	0,531 (0 %)
Weiblich	70	47 (67,1)	9,4 [4,7; 15,0]	70	50 (71,4)	7,4 [4,8; 9,9]	0,80 [0,51; 1,24]	0,322	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	120	64 (53,3)	15,0 [11,1; -]	106	63 (59,4)	10,5 [9,1; 15,1]	0,90 [0,63; 1,30]	0,579	0,119 (58,75 %)
≥1	145	102 (70,3)	7,3 [4,9; 9,5]	162	130 (80,2)	4,8 [3,7; 6,6]	0,63 [0,48; 0,83]	<0,001	
Geografische Region: EU									
EU	106	59 (55,7)	11,6 [8,0; 20,0]	117	90 (76,9)	7,3 [5,5; 8,9]	0,54 [0,38; 0,76]	<0,001	0,092 (64,79 %)
Nicht-EU	164	111 (67,7)	9,5 [6,6; 11,8]	155	106 (68,4)	7,4 [5,3; 8,7]	0,79 [0,60; 1,03]	0,084	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	39 (67,2)	10,7 [7,2; 14,4]	48	32 (66,7)	10,2 [7,2; 17,2]	1,17 [0,70; 1,97]	0,546	0,039 (76,54 %)
Nicht-Ostasien	212	131 (61,8)	10,1 [7,7; 12,6]	224	164 (73,2)	6,9 [5,0; 7,6]	0,64 [0,51; 0,81]	<0,001	
Hautfarbe									
Weiß	188	115 (61,2)	11,1 [8,0; 13,9]	201	149 (74,1)	6,9 [5,0; 7,7]	0,64 [0,50; 0,82]	<0,001	0,049 (74,16 %)
Nicht-Weiß	70	48 (68,6)	9,4 [6,5; 12,9]	63	43 (68,3)	9,5 [6,8; 11,1]	1,07 [0,68; 1,67]	0,771	
Histologie									
Rein Urothel	186	122 (65,6)	9,7 [7,5; 11,8]	199	141 (70,9)	7,7 [6,8; 9,1]	0,79 [0,62; 1,01]	0,065	0,135 (55,35 %)
Überwiegend Urothel	82	47 (57,3)	11,6 [7,3; -]	73	55 (75,3)	5,3 [3,7; 7,5]	0,55 [0,36; 0,83]	0,005	
Raucherstatus									
Aktiver/Ehemaliger Raucher	165	99 (60,0)	11,8 [9,6; 15,0]	186	137 (73,7)	7,0 [5,5; 8,1]	0,59 [0,45; 0,78]	<0,001	0,020 (81,61 %)
Nie-Raucher	104	70 (67,3)	7,4 [5,2; 10,8]	83	57 (68,7)	7,7 [5,3; 10,5]	1,02 [0,71; 1,48]	0,908	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	219	130 (59,4)	11,6 [9,5; 14,4]	224	155 (69,2)	7,9 [6,9; 9,9]	0,68 [0,53; 0,86]	0,001	0,885 (0 %)
<10 g/dl	43	35 (81,4)	4,5 [2,3; 8,0]	44	39 (88,6)	3,7 [3,2; 5,3]	0,70 [0,44; 1,14]	0,154	

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

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Gesamtüberleben	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	179	100 (55,9)	13,9 [10,9; 18,2]	177	114 (64,4)	9,9 [7,6; 11,2]	0,66 [0,50; 0,87]	0,003	0,442 (0 %)
Ja	91	70 (76,9)	4,4 [2,4; 6,1]	95	82 (86,3)	3,9 [3,4; 5,0]	0,78 [0,56; 1,09]	0,148	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	167	97 (58,1)	11,8 [8,6; 15,3]	168	115 (68,5)	8,0 [6,8; 9,9]	0,65 [0,49; 0,86]	0,002	0,348 (0 %)
<3 Monate	103	73 (70,9)	7,7 [4,8; 10,8]	104	81 (77,9)	6,3 [4,7; 7,5]	0,79 [0,57; 1,10]	0,166	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	24 (44,4)	Not reached [14,1; -]	45	21 (46,7)	17,6 [10,2; -]	0,85 [0,48; 1,54]	0,598	0,904 (0 %)
1	96	52 (54,2)	12,9 [8,1; -]	97	63 (64,9)	8,8 [7,4; 11,2]	0,66 [0,45; 0,97]	0,033	
2	66	51 (77,3)	5,1 [2,8; 8,7]	80	67 (83,8)	4,7 [3,4; 6,1]	0,76 [0,52; 1,12]	0,160	
3-4	45	37 (82,2)	4,6 [2,3; 7,4]	45	42 (93,3)	3,5 [2,6; 5,2]	0,73 [0,45; 1,18]	0,196	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	151	98 (64,9)	9,6 [6,9; 12,6]	147	106 (72,1)	7,5 [6,6; 8,9]	0,84 [0,63; 1,12]	0,240	0,115 (59,79 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	110	66 (60,0)	11,3 [7,7; 16,0]	120	87 (72,5)	6,9 [4,7; 8,8]	0,59 [0,42; 0,83]	0,002	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	186	116 (62,4)	10,8 [8,0; 13,9]	176	128 (72,7)	7,7 [6,8; 9,7]	0,76 [0,58; 0,98]	0,034	0,255 (22,90 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	74	48 (64,9)	8,0 [5,0; 12,3]	90	65 (72,2)	5,2 [4,0; 7,4]	0,57 [0,38; 0,86]	0,007	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	199	124 (62,3)	10,8 [8,0; 12,9]	214	151 (70,6)	7,5 [6,5; 8,8]	0,69 [0,54; 0,88]	0,003	0,660 (0 %)
Carboplatin	70	45 (64,3)	9,7 [5,7; 14,4]	56	43 (76,8)	6,7 [4,2; 7,7]	0,77 [0,49; 1,21]	0,260	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	10 (52,6)	17,0 [4,7; -]	22	16 (72,7)	7,5 [2,9; 12,4]	0,54 [0,21; 1,35]	0,187	0,646 (0 %)
Adjuvant	12	5 (41,7)	Not reached [2,5; -]	31	23 (74,2)	5,3 [3,5; 9,7]	0,49 [0,17; 1,40]	0,183	
Erstlinientherapie	184	115 (62,5)	10,3 [8,0; 12,5]	158	110 (69,6)	7,4 [6,1; 8,5]	0,70 [0,53; 0,92]	0,010	
Zweitlinientherapie	55	40 (72,7)	7,3 [4,5; 12,6]	59	45 (76,3)	6,9 [3,9; 9,9]	0,87 [0,56; 1,38]	0,564	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	54 (65,9)	10,8 [7,4; 15,0]	90	74 (82,2)	7,4 [5,2; 8,8]	0,60 [0,41; 0,87]	0,008	0,455 (0 %)
Paclitaxel	94	60 (63,8)	10,3 [6,0; 13,9]	90	64 (71,1)	6,9 [4,8; 9,7]	0,83 [0,57; 1,21]	0,339	
Docetaxel	94	56 (59,6)	10,1 [7,7; 14,4]	92	58 (63,0)	7,4 [5,5; 9,9]	0,77 [0,52; 1,12]	0,173	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	156	99 (63,5)	9,5 [6,6; 12,5]	153	104 (68,0)	7,4 [5,5; 9,7]	0,81 [0,61; 1,07]	0,140	0,165 (48,11 %)
Ja	114	71 (62,3)	11,1 [8,0; 15,2]	119	92 (77,3)	7,4 [5,3; 8,4]	0,60 [0,43; 0,82]	0,001	

a: Datenschnitt: 18.01.2017
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice.

In den Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben zeigen sich signifikante Interaktionstests bezüglich den Subgruppenmerkmalen geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) und Raucherstatus (Aktiver/Ehemaliger Raucher vs. Nie-Raucher) (Tabelle 4-48). Da die Subgruppe nach der geografischen Region EU und Nicht-EU keine Effektmodifikation aufweist, ist im Sinne des deutschen Versorgungskontextes von keiner bewertungsrelevanten Effektmodifikation im Rahmen dieser Nutzenbewertung auszugehen. Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten. Sowohl für die Auswertung „Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)“ als auch „Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten“ zeigt sich insgesamt, dass die Effektschätzer eine ähnliche Größenordnung besitzen und in die gleich Richtung zeigen. Der Vorteil von Pembrolizumab ist konsistent zu beobachten. Es liegen keine Effektmodifikationen vor, weshalb die Ergebnisse auf die gesamte Studienpopulation angewendet werden können.

4.3.1.3.2.2 Krankheitssymptomatik – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert, werden für die patientenrelevanten Endpunkte zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) entsprechend Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1/2), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien und EU vs. Nicht-EU), Hämoglobinwert zu Baseline (≥10 g/dl vs. <10 g/dl), Vorliegen von Lebermetastasen (Nein vs. Ja), Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (≥3 Monate vs. <3 Monate), Anzahl der Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3-4), Ausprägung der PD-L1 Expression (PD-L1 CPS<1 % vs. CPS ≥1 %; CPS <10 % vs. CPS ≥10 %), Platin-basierte Vortherapie (Cisplatin vs. Carboplatin), Art der Vortherapie (Neoadjuvant vs. Adjuvant vs. Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie), Chemotherapie nach Ermessen des Arztes (Vinflunin vs. Paclitaxel vs. Docetaxel) und Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten (Nein vs. Ja) dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	69 (67,0)	1,4 [0,8; 1,4]	118	78 (66,1)	1,4 [0,8; 1,4]	0,97 [0,70; 1,36]	0,878	0,193 (41,08 %)
≥65	163	112 (68,7)	1,4 [0,8; 2,1]	135	90 (66,7)	1,0 [0,8; 1,4]	0,72 [0,54; 0,97]	0,030	
Geschlecht									
Männlich	198	137 (69,2)	1,4 [0,8; 2,0]	190	123 (64,7)	1,3 [0,8; 1,4]	0,83 [0,65; 1,07]	0,152	0,336 (0 %)
Weiblich	68	44 (64,7)	1,4 [0,7; 3,4]	63	45 (71,4)	1,4 [0,8; 1,5]	0,64 [0,40; 1,02]	0,061	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	90 (75,6)	1,4 [0,7; 2,1]	100	79 (79,0)	0,8 [0,7; 1,4]	0,77 [0,56; 1,05]	0,099	0,590 (0 %)
≥1	142	88 (62,0)	1,4 [0,8; 2,1]	149	86 (57,7)	1,4 [0,8; 1,4]	0,86 [0,63; 1,18]	0,357	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	40 (69,0)	1,4 [0,8; 2,6]	48	34 (70,8)	1,1 [0,7; 2,1]	0,80 [0,49; 1,31]	0,382	0,836 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	141 (67,8)	1,4 [0,8; 2,0]	205	134 (65,4)	1,3 [0,8; 1,4]	0,76 [0,59; 0,97]	0,030	
Geografische Region: EU									
EU	104	73 (70,2)	1,4 [0,7; 2,1]	111	72 (64,9)	1,4 [0,8; 1,5]	0,89 [0,63; 1,26]	0,508	0,489 (0 %)
Nicht-EU	162	108 (66,7)	1,4 [1,0; 2,1]	142	96 (67,6)	1,1 [0,8; 1,4]	0,76 [0,57; 1,01]	0,061	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	146 (67,3)	1,4 [1,0; 2,1]	209	145 (69,4)	1,0 [0,8; 1,4]	0,72 [0,57; 0,91]	0,006	0,004 (87,99 %)
<10 g/dl	43	31 (72,1)	0,8 [0,7; 1,4]	40	21 (52,5)	1,4 [0,8; 3,7]	1,83 [1,01; 3,32]	0,045	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	126 (71,6)	1,4 [0,9; 2,1]	167	112 (67,1)	1,4 [0,8; 1,4]	0,79 [0,61; 1,03]	0,082	0,535 (0 %)
Ja	90	55 (61,1)	1,2 [0,7; 1,4]	86	56 (65,1)	0,9 [0,7; 1,4]	0,92 [0,62; 1,36]	0,676	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	111 (67,7)	1,5 [1,1; 2,1]	157	108 (68,8)	1,3 [0,8; 1,4]	0,72 [0,55; 0,95]	0,019	0,188 (42,32 %)
<3 Monate	102	70 (68,6)	1,3 [0,8; 1,4]	96	60 (62,5)	1,4 [0,8; 1,5]	0,98 [0,68; 1,40]	0,893	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	41 (75,9)	1,4 [0,7; 2,1]	43	36 (83,7)	0,7 [0,7; 1,4]	0,65 [0,41; 1,03]	0,069	0,304 (17,46 %)
1	95	67 (70,5)	1,5 [0,8; 3,4]	90	61 (67,8)	1,4 [0,8; 1,4]	0,78 [0,54; 1,11]	0,170	
2	65	39 (60,0)	1,4 [1,0; 2,2]	75	46 (61,3)	1,0 [0,8; 2,0]	0,75 [0,47; 1,19]	0,219	
3-4	45	29 (64,4)	0,8 [0,7; 1,4]	40	22 (55,0)	1,2 [0,7; 1,5]	1,34 [0,73; 2,46]	0,342	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	105 (70,0)	1,4 [0,8; 2,1]	141	94 (66,7)	1,2 [0,8; 1,4]	0,81 [0,61; 1,09]	0,169	0,961 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	70 (65,4)	1,4 [0,7; 2,1]	107	71 (66,4)	1,3 [0,8; 1,4]	0,82 [0,58; 1,16]	0,262	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	129 (69,7)	1,4 [0,8; 2,1]	165	113 (68,5)	1,3 [0,8; 1,4]	0,84 [0,65; 1,10]	0,205	0,796 (0 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	45 (63,4)	1,4 [0,7; 2,1]	82	52 (63,4)	0,8 [0,7; 1,4]	0,79 [0,52; 1,21]	0,274	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	130 (66,0)	1,4 [1,2; 2,1]	197	127 (64,5)	1,4 [0,9; 1,4]	0,87 [0,68; 1,12]	0,293	0,211 (36,11 %)
Carboplatin	68	50 (73,5)	0,8 [0,7; 2,1]	54	39 (72,2)	0,8 [0,7; 1,0]	0,62 [0,39; 1,00]	0,048	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	11 (57,9)	3,5 [0,7; 12,5]	19	11 (57,9)	2,3 [0,7; 5,1]	0,41 [0,14; 1,17]	0,096	0,187 (37,49 %)
Adjuvant	12	6 (50,0)	3,5 [0,7; -]	27	20 (74,1)	1,3 [0,7; 2,1]	0,41 [0,15; 1,09]	0,074	
Erstlinientherapie	180	126 (70,0)	1,4 [0,8; 2,1]	151	101 (66,9)	1,0 [0,8; 1,4]	0,81 [0,61; 1,07]	0,131	
Zweitlinientherapie	55	38 (69,1)	0,8 [0,7; 1,4]	54	35 (64,8)	1,3 [0,8; 1,4]	1,08 [0,66; 1,75]	0,763	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	58 (70,7)	1,4 [0,7; 2,1]	86	57 (66,3)	1,4 [0,8; 1,4]	0,77 [0,52; 1,15]	0,200	0,944 (0 %)
Paclitaxel	93	63 (67,7)	1,4 [0,7; 2,1]	84	58 (69,0)	0,8 [0,7; 1,4]	0,85 [0,58; 1,23]	0,387	
Docetaxel	91	60 (65,9)	1,4 [0,8; 2,7]	83	53 (63,9)	1,4 [0,8; 1,4]	0,83 [0,56; 1,22]	0,342	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	99 (64,7)	1,4 [1,1; 2,1]	139	92 (66,2)	1,2 [0,7; 1,4]	0,81 [0,60; 1,09]	0,162	0,840 (0 %)
Ja	113	82 (72,6)	1,4 [0,7; 1,9]	114	76 (66,7)	1,4 [0,8; 1,4]	0,85 [0,61; 1,18]	0,324	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	44 (42,7)	4,5 [3,4; 11,8]	118	53 (44,9)	3,0 [2,2; 5,2]	0,69 [0,45; 1,05]	0,081	0,424 (0 %)
≥65	163	63 (38,7)	7,6 [5,2; -]	135	50 (37,0)	4,9 [3,3; 13,8]	0,87 [0,59; 1,28]	0,472	
Geschlecht									
Männlich	198	78 (39,4)	7,6 [4,9; -]	190	77 (40,5)	3,6 [2,4; 6,2]	0,66 [0,47; 0,92]	0,015	0,147 (52,37 %)
Weiblich	68	29 (42,6)	4,5 [3,4; -]	63	26 (41,3)	3,5 [2,4; 13,8]	1,08 [0,61; 1,92]	0,791	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	41 (34,5)	Not reached [7,0; -]	100	46 (46,0)	5,0 [2,8; -]	0,66 [0,43; 1,03]	0,070	0,445 (0 %)
≥1	142	63 (44,4)	3,8 [3,4; 7,3]	149	54 (36,2)	3,5 [2,1; 5,2]	0,83 [0,57; 1,23]	0,356	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	24 (41,4)	11,8 [3,5; -]	48	15 (31,3)	13,8 [3,7; -]	1,47 [0,73; 2,93]	0,280	0,030 (78,66 %)
Nicht-Ostasien	208	83 (39,9)	6,3 [4,3; 11,8]	205	88 (42,9)	3,0 [2,1; 4,9]	0,63 [0,46; 0,87]	0,004	
Geografische Region: EU									
EU	104	41 (39,4)	7,6 [4,5; -]	111	48 (43,2)	3,5 [2,1; 6,2]	0,60 [0,39; 0,95]	0,028	0,296 (8,42 %)
Nicht-EU	162	66 (40,7)	7,3 [3,7; 11,8]	142	55 (38,7)	3,7 [2,5; 13,8]	0,82 [0,57; 1,19]	0,301	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	88 (40,6)	7,6 [4,9; -]	209	89 (42,6)	3,5 [2,4; 5,2]	0,69 [0,51; 0,93]	0,016	0,182 (43,89 %)
<10 g/dl	43	16 (37,2)	7,0 [1,4; -]	40	12 (30,0)	6,3 [2,1; -]	1,24 [0,55; 2,78]	0,605	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	71 (40,3)	9,7 [6,0; -]	167	70 (41,9)	3,7 [3,3; 7,8]	0,63 [0,45; 0,89]	0,009	0,088 (65,59 %)
Ja	90	36 (40,0)	2,8 [1,5; 7,3]	86	33 (38,4)	2,5 [1,9; 6,3]	1,07 [0,65; 1,75]	0,794	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	66 (40,2)	7,3 [3,7; -]	157	69 (43,9)	3,5 [2,5; 6,2]	0,70 [0,49; 0,99]	0,045	0,604 (0 %)
<3 Monate	102	41 (40,2)	6,3 [3,8; -]	96	34 (35,4)	5,2 [2,1; 13,8]	0,82 [0,51; 1,33]	0,420	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	20 (37,0)	Not reached [3,5; -]	43	20 (46,5)	5,0 [2,4; -]	0,69 [0,37; 1,30]	0,253	0,179 (38,81 %)
1	95	38 (40,0)	7,6 [4,9; -]	90	40 (44,4)	3,7 [2,1; 10,3]	0,63 [0,40; 1,01]	0,057	
2	65	25 (38,5)	5,2 [2,3; -]	75	30 (40,0)	2,4 [1,9; 5,2]	0,64 [0,36; 1,13]	0,124	
3-4	45	20 (44,4)	2,1 [1,4; 7,7]	40	10 (25,0)	6,3 [1,7; 6,3]	1,76 [0,77; 4,04]	0,182	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	58 (38,7)	7,6 [4,3; -]	141	54 (38,3)	4,9 [2,8; 10,3]	0,70 [0,47; 1,03]	0,073	0,930 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	44 (41,1)	7,3 [3,5; -]	107	48 (44,9)	3,0 [2,1; 6,2]	0,71 [0,46; 1,10]	0,126	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	71 (38,4)	7,6 [4,9; -]	165	68 (41,2)	3,7 [2,8; 6,3]	0,66 [0,46; 0,93]	0,019	0,512 (0 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	30 (42,3)	5,2 [2,1; -]	82	34 (41,5)	3,4 [2,1; 13,8]	0,81 [0,48; 1,37]	0,440	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	73 (37,1)	7,6 [4,9; -]	197	75 (38,1)	3,7 [3,0; 10,3]	0,76 [0,54; 1,06]	0,106	0,963 (0 %)
Carboplatin	68	34 (50,0)	4,8 [2,8; 11,8]	54	28 (51,9)	2,1 [1,2; 4,9]	0,75 [0,42; 1,33]	0,319	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	3 (15,8)	Not reached [3,5; -]	19	7 (36,8)	Not reached [0,7; -]	0,20 [0,04; 0,96]	0,044	0,151 (43,36 %)
Adjuvant	12	5 (41,7)	7,6 [0,7; -]	27	15 (55,6)	2,5 [1,9; 5,0]	0,30 [0,08; 1,07]	0,064	
Erstlinientherapie	180	80 (44,4)	6,3 [3,8; 11,7]	151	59 (39,1)	3,6 [3,0; 10,3]	0,85 [0,60; 1,21]	0,371	
Zweitlinientherapie	55	19 (34,5)	4,8 [3,4; -]	54	21 (38,9)	4,9 [2,3; -]	0,69 [0,36; 1,35]	0,281	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	32 (39,0)	7,0 [3,8; -]	86	37 (43,0)	2,4 [1,9; 6,2]	0,49 [0,28; 0,85]	0,012	0,093 (57,99 %)
Paclitaxel	93	43 (46,2)	4,9 [2,8; 11,8]	84	35 (41,7)	3,7 [2,5; 10,3]	1,09 [0,68; 1,76]	0,714	
Docetaxel	91	32 (35,2)	11,7 [3,7; -]	83	31 (37,3)	4,9 [3,0; -]	0,69 [0,41; 1,15]	0,152	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	58 (37,9)	9,7 [4,9; -]	139	51 (36,7)	5,0 [3,0; 13,8]	0,85 [0,58; 1,26]	0,428	0,255 (22,96 %)
Ja	113	49 (43,4)	6,2 [3,5; 7,7]	114	52 (45,6)	3,3 [1,9; 4,9]	0,61 [0,40; 0,93]	0,021	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	53 (51,5)	2,1 [1,3; 4,9]	118	61 (51,7)	2,3 [1,4; 4,1]	0,93 [0,64; 1,37]	0,726	0,607 (0 %)
≥ 65	163	89 (54,6)	2,3 [1,7; 6,1]	135	72 (53,3)	2,1 [1,5; 3,0]	0,82 [0,59; 1,13]	0,225	
Geschlecht									
Männlich	198	113 (57,1)	2,1 [1,4; 2,8]	190	99 (52,1)	2,3 [1,6; 3,4]	0,97 [0,73; 1,28]	0,833	0,073 (68,92 %)
Weiblich	68	29 (42,6)	6,2 [1,6; -]	63	34 (54,0)	2,1 [1,4; 3,5]	0,55 [0,32; 0,96]	0,034	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	71 (59,7)	2,1 [1,4; 4,9]	100	64 (64,0)	2,3 [1,4; 3,1]	0,85 [0,60; 1,22]	0,382	0,742 (0 %)
≥ 1	142	69 (48,6)	2,2 [1,4; 6,1]	149	67 (45,0)	2,1 [1,5; 3,6]	0,93 [0,66; 1,31]	0,671	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	35 (60,3)	2,6 [1,4; 6,0]	48	27 (56,3)	3,5 [2,0; 6,2]	1,17 [0,67; 2,03]	0,588	0,253 (23,60 %)
Nicht-Ostasien	208	107 (51,4)	2,1 [1,5; 4,5]	205	106 (51,7)	2,1 [1,5; 2,6]	0,81 [0,61; 1,07]	0,144	
Geografische Region: EU									
EU	104	55 (52,9)	2,1 [1,4; 6,3]	111	65 (58,6)	1,7 [1,4; 2,4]	0,71 [0,49; 1,04]	0,078	0,200 (39,23 %)
Nicht-EU	162	87 (53,7)	2,3 [1,4; 4,9]	142	68 (47,9)	3,0 [2,0; 4,5]	0,99 [0,71; 1,37]	0,941	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	119 (54,8)	2,1 [1,5; 4,5]	209	113 (54,1)	2,1 [1,5; 3,0]	0,86 [0,66; 1,12]	0,260	0,959 (0 %)
<10 g/dl	43	20 (46,5)	3,4 [1,1; 6,0]	40	18 (45,0)	2,1 [1,4; 3,9]	0,84 [0,42; 1,67]	0,624	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	100 (56,8)	3,4 [2,0; 6,1]	167	88 (52,7)	2,4 [1,8; 4,1]	0,81 [0,61; 1,09]	0,171	0,456 (0 %)
Ja	90	42 (46,7)	1,5 [0,8; 2,2]	86	45 (52,3)	1,8 [1,4; 2,4]	1,00 [0,64; 1,55]	0,988	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	84 (51,2)	2,3 [1,8; 6,1]	157	90 (57,3)	2,1 [1,4; 3,0]	0,68 [0,50; 0,92]	0,013	0,028 (79,27 %)
<3 Monate	102	58 (56,9)	2,1 [0,8; 3,4]	96	43 (44,8)	2,4 [1,8; 3,9]	1,21 [0,80; 1,83]	0,371	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	34 (63,0)	2,4 [1,5; 6,2]	43	28 (65,1)	2,1 [0,8; 5,1]	0,68 [0,41; 1,15]	0,148	0,324 (13,70 %)
1	95	48 (50,5)	2,8 [1,4; -]	90	53 (58,9)	2,0 [1,4; 3,1]	0,71 [0,48; 1,07]	0,102	
2	65	35 (53,8)	2,0 [0,8; 4,5]	75	35 (46,7)	2,3 [1,5; 4,6]	1,16 [0,71; 1,90]	0,540	
3-4	45	21 (46,7)	2,1 [0,8; 7,4]	40	15 (37,5)	1,8 [1,4; -]	1,10 [0,53; 2,28]	0,800	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	81 (54,0)	2,1 [1,7; 6,1]	141	77 (54,6)	2,1 [1,4; 2,4]	0,76 [0,54; 1,07]	0,111	0,461 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	55 (51,4)	2,1 [1,4; 6,0]	107	54 (50,5)	2,6 [1,5; 4,6]	0,92 [0,62; 1,38]	0,699	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	97 (52,4)	2,1 [1,8; 6,2]	165	93 (56,4)	2,1 [1,4; 2,6]	0,76 [0,56; 1,03]	0,075	0,145 (52,91 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	38 (53,5)	2,0 [0,8; 5,8]	82	38 (46,3)	3,0 [1,4; 5,1]	1,16 [0,72; 1,87]	0,550	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	108 (54,8)	2,1 [1,4; 4,9]	197	100 (50,8)	2,4 [1,8; 3,5]	0,94 [0,71; 1,25]	0,671	0,258 (21,77 %)
Carboplatin	68	33 (48,5)	2,6 [1,7; -]	54	31 (57,4)	1,5 [0,8; 2,4]	0,66 [0,38; 1,14]	0,133	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	12 (63,2)	2,8 [0,7; 12,5]	19	9 (47,4)	3,7 [1,5; 9,1]	1,12 [0,40; 3,11]	0,829	0,925 (0 %)
Adjuvant	12	4 (33,3)	Not reached [0,7; -]	27	12 (44,4)	6,2 [1,1; 7,1]	1,04 [0,25; 4,27]	0,956	
Erstlinientherapie	180	101 (56,1)	2,1 [1,5; 4,9]	151	81 (53,6)	2,3 [1,4; 3,0]	0,86 [0,63; 1,16]	0,326	
Zweitlinientherapie	55	25 (45,5)	2,1 [0,8; -]	54	30 (55,6)	1,5 [0,9; 4,1]	0,77 [0,44; 1,35]	0,363	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	43 (52,4)	2,1 [1,5; 6,8]	86	45 (52,3)	2,1 [1,4; 3,7]	0,81 [0,52; 1,26]	0,347	0,468 (0 %)
Paclitaxel	93	49 (52,7)	2,1 [1,4; 7,6]	84	50 (59,5)	2,0 [1,4; 2,3]	0,82 [0,53; 1,26]	0,374	
Docetaxel	91	50 (54,9)	2,1 [1,1; 5,8]	83	38 (45,8)	3,1 [1,8; 4,9]	1,14 [0,74; 1,78]	0,551	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	84 (54,9)	2,1 [1,4; 4,9]	139	70 (50,4)	2,3 [1,5; 3,9]	0,99 [0,72; 1,38]	0,974	0,220 (33,51 %)
Ja	113	58 (51,3)	2,1 [1,5; 6,3]	114	63 (55,3)	2,1 [1,4; 2,8]	0,73 [0,50; 1,06]	0,098	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	44 (42,7)	4,8 [2,8; -]	118	56 (47,5)	3,0 [2,1; 4,9]	0,73 [0,48; 1,12]	0,150	0,501 (0 %)
≥65	163	75 (46,0)	6,3 [4,9; 9,2]	135	63 (46,7)	2,1 [1,5; 4,9]	0,61 [0,42; 0,87]	0,007	
Geschlecht									
Männlich	198	95 (48,0)	5,0 [3,5; 7,3]	190	92 (48,4)	2,1 [1,5; 4,5]	0,66 [0,49; 0,89]	0,007	0,705 (0 %)
Weiblich	68	24 (35,3)	9,2 [4,9; -]	63	27 (42,9)	4,0 [2,1; 15,1]	0,58 [0,30; 1,09]	0,089	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	55 (46,2)	5,2 [3,5; 21,6]	100	54 (54,0)	3,0 [2,1; 4,9]	0,66 [0,44; 0,98]	0,042	0,959 (0 %)
≥1	142	63 (44,4)	5,2 [3,5; 7,6]	149	62 (41,6)	2,3 [1,8; 4,4]	0,65 [0,44; 0,94]	0,023	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	26 (44,8)	9,9 [2,5; -]	48	26 (54,2)	4,5 [1,8; 4,9]	0,63 [0,35; 1,13]	0,122	0,942 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	93 (44,7)	5,2 [3,8; 7,6]	205	93 (45,4)	2,3 [1,9; 4,0]	0,64 [0,47; 0,87]	0,005	
Geografische Region: EU									
EU	104	45 (43,3)	5,2 [3,5; 11,7]	111	48 (43,2)	3,0 [1,8; 7,6]	0,77 [0,50; 1,18]	0,223	0,289 (11,00 %)
Nicht-EU	162	74 (45,7)	6,2 [4,3; 9,2]	142	71 (50,0)	2,1 [1,9; 4,0]	0,57 [0,40; 0,81]	0,002	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	99 (45,6)	6,2 [4,8; 9,2]	209	102 (48,8)	2,3 [2,1; 4,4]	0,60 [0,45; 0,80]	<0,001	0,223 (32,78 %)
<10 g/dl	43	18 (41,9)	3,4 [1,4; -]	40	15 (37,5)	15,1 [1,2; 15,1]	0,97 [0,47; 1,99]	0,938	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	81 (46,0)	7,6 [4,9; 11,7]	167	78 (46,7)	3,0 [2,1; 4,9]	0,59 [0,43; 0,82]	0,002	0,263 (20,35 %)
Ja	90	38 (42,2)	4,8 [1,4; 5,2]	86	41 (47,7)	2,1 [1,4; 4,0]	0,82 [0,51; 1,31]	0,401	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	75 (45,7)	5,9 [3,5; 9,9]	157	80 (51,0)	2,3 [1,8; 4,0]	0,61 [0,44; 0,86]	0,004	0,609 (0 %)
<3 Monate	102	44 (43,1)	6,2 [4,6; 15,5]	96	39 (40,6)	2,3 [1,9; 6,8]	0,71 [0,45; 1,14]	0,157	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	22 (40,7)	Not reached [3,5; -]	43	28 (65,1)	2,1 [1,3; 4,9]	0,45 [0,26; 0,80]	0,006	0,472 (0 %)
1	95	46 (48,4)	7,6 [4,8; 9,9]	90	36 (40,0)	4,9 [2,1; -]	0,79 [0,49; 1,25]	0,308	
2	65	32 (49,2)	4,6 [2,1; 6,2]	75	38 (50,7)	2,1 [1,4; 4,0]	0,68 [0,40; 1,14]	0,140	
3-4	45	17 (37,8)	3,8 [1,4; -]	40	14 (35,0)	1,8 [1,1; -]	0,81 [0,37; 1,75]	0,590	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	66 (44,0)	5,2 [3,8; 7,7]	141	66 (46,8)	2,4 [1,7; 4,9]	0,57 [0,39; 0,83]	0,003	0,672 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	48 (44,9)	5,1 [2,6; 11,7]	107	51 (47,7)	2,3 [1,9; 4,9]	0,64 [0,42; 0,98]	0,041	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	85 (45,9)	5,2 [3,8; 7,7]	165	77 (46,7)	2,4 [1,9; 4,9]	0,63 [0,45; 0,88]	0,007	0,949 (0 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	28 (39,4)	7,3 [1,4; -]	82	40 (48,8)	2,1 [1,6; 4,9]	0,62 [0,37; 1,05]	0,075	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	85 (43,1)	6,3 [4,8; 11,7]	197	90 (45,7)	3,0 [2,1; 4,9]	0,65 [0,48; 0,90]	0,008	0,344 (0 %)
Carboplatin	68	34 (50,0)	4,9 [2,6; 7,6]	54	28 (51,9)	1,7 [1,4; 4,9]	0,48 [0,27; 0,85]	0,011	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	7 (36,8)	Not reached [1,4; -]	19	10 (52,6)	2,1 [1,4; -]	0,57 [0,20; 1,59]	0,281	0,408 (0 %)
Adjuvant	12	6 (50,0)	11,7 [0,7; -]	27	11 (40,7)	3,4 [1,4; -]	0,83 [0,25; 2,77]	0,763	
Erstlinientherapie	180	81 (45,0)	6,2 [4,8; 8,5]	151	74 (49,0)	2,3 [1,9; 4,5]	0,51 [0,36; 0,73]	<0,001	
Zweitlinientherapie	55	25 (45,5)	4,3 [1,5; -]	54	23 (42,6)	4,9 [1,4; -]	0,91 [0,50; 1,66]	0,762	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	33 (40,2)	6,2 [3,8; -]	86	38 (44,2)	3,4 [1,5; 10,3]	0,53 [0,31; 0,90]	0,019	0,802 (0 %)
Paclitaxel	93	47 (50,5)	4,8 [2,3; 9,2]	84	45 (53,6)	2,1 [1,4; 4,9]	0,60 [0,39; 0,95]	0,028	
Docetaxel	91	39 (42,9)	7,3 [3,5; 15,5]	83	36 (43,4)	2,4 [2,1; 4,9]	0,68 [0,42; 1,10]	0,113	

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

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	70 (45,8)	5,2 [3,5; 11,7]	139	67 (48,2)	2,3 [2,1; 4,9]	0,66 [0,46; 0,94]	0,021	0,935 (0 %)
Ja	113	49 (43,4)	6,2 [4,3; 7,7]	114	52 (45,6)	2,1 [1,5; 6,8]	0,64 [0,43; 0,98]	0,038	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	44 (42,7)	3,7 [2,1; -]	118	48 (40,7)	3,6 [2,2; 5,2]	0,96 [0,63; 1,47]	0,863	0,101 (62,89 %)
≥ 65	163	66 (40,5)	6,2 [3,4; -]	135	61 (45,2)	2,2 [1,5; 4,9]	0,60 [0,42; 0,87]	0,007	
Geschlecht									
Männlich	198	84 (42,4)	5,8 [3,4; -]	190	76 (40,0)	3,5 [2,2; 5,2]	0,82 [0,60; 1,13]	0,230	0,179 (44,72 %)
Weiblich	68	26 (38,2)	7,6 [2,1; -]	63	33 (52,4)	2,1 [1,8; 3,7]	0,52 [0,28; 0,94]	0,030	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	54 (45,4)	5,8 [2,1; -]	100	53 (53,0)	3,5 [1,9; 4,9]	0,71 [0,48; 1,06]	0,092	0,977 (0 %)
≥ 1	142	54 (38,0)	7,4 [3,4; -]	149	55 (36,9)	3,5 [2,1; 5,2]	0,72 [0,48; 1,06]	0,097	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	26 (44,8)	6,0 [2,1; -]	48	28 (58,3)	2,3 [1,4; 3,6]	0,74 [0,42; 1,31]	0,299	0,951 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	84 (40,4)	6,4 [3,5; -]	205	81 (39,5)	3,5 [2,1; 5,1]	0,75 [0,55; 1,03]	0,080	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Geografische Region: EU									
EU	104	42 (40,4)	7,0 [3,7; -]	111	44 (39,6)	3,5 [2,1; -]	0,67 [0,43; 1,04]	0,075	0,596 (0 %)
Nicht-EU	162	68 (42,0)	5,8 [2,5; -]	142	65 (45,8)	3,5 [2,1; 4,6]	0,78 [0,55; 1,11]	0,162	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	91 (41,9)	6,2 [3,5; -]	209	94 (45,0)	2,8 [2,1; 3,7]	0,69 [0,52; 0,93]	0,015	0,515 (0 %)
<10 g/dl	43	16 (37,2)	3,7 [2,1; -]	40	14 (35,0)	3,5 [1,4; -]	0,92 [0,42; 2,00]	0,825	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	83 (47,2)	6,0 [3,4; -]	167	79 (47,3)	2,8 [2,1; 3,7]	0,70 [0,51; 0,96]	0,028	0,682 (0 %)
Ja	90	27 (30,0)	4,8 [2,2; -]	86	30 (34,9)	3,5 [2,1; 7,9]	0,80 [0,47; 1,37]	0,413	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	74 (45,1)	5,8 [2,5; 9,2]	157	77 (49,0)	2,1 [1,8; 3,5]	0,70 [0,51; 0,97]	0,034	0,576 (0 %)
<3 Monate	102	36 (35,3)	7,6 [2,8; -]	96	32 (33,3)	4,6 [3,5; -]	0,83 [0,51; 1,36]	0,465	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	27 (50,0)	5,8 [2,1; -]	43	27 (62,8)	2,1 [1,4; 4,9]	0,67 [0,39; 1,15]	0,149	0,994 (0 %)
1	95	46 (48,4)	4,9 [2,3; 9,2]	90	45 (50,0)	2,2 [1,9; 3,6]	0,68 [0,44; 1,04]	0,076	
2	65	20 (30,8)	Not reached [2,8; -]	75	23 (30,7)	5,3 [2,3; -]	0,73 [0,39; 1,38]	0,335	
3-4	45	13 (28,9)	7,4 [2,1; -]	40	12 (30,0)	3,5 [1,4; 7,9]	0,74 [0,32; 1,70]	0,477	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	66 (44,0)	4,8 [2,3; -]	141	56 (39,7)	3,5 [2,2; 7,9]	0,81 [0,56; 1,19]	0,285	0,500 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	41 (38,3)	7,4 [2,7; -]	107	51 (47,7)	2,3 [1,9; 3,7]	0,67 [0,44; 1,03]	0,066	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	81 (43,8)	4,8 [2,5; 7,6]	165	68 (41,2)	3,5 [2,1; 7,9]	0,81 [0,58; 1,13]	0,222	0,291 (10,35 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	26 (36,6)	8,8 [2,7; -]	82	39 (47,6)	3,5 [1,9; 3,7]	0,58 [0,34; 0,99]	0,045	
Platinum-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	85 (43,1)	6,0 [2,7; 8,8]	197	79 (40,1)	3,5 [2,2; 5,2]	0,87 [0,63; 1,19]	0,369	0,024 (80,35 %)
Carboplatin	68	25 (36,8)	Not reached [2,8; -]	54	28 (51,9)	2,1 [1,4; 4,9]	0,40 [0,22; 0,72]	0,002	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	8 (42,1)	6,4 [0,7; -]	19	8 (42,1)	5,1 [0,7; -]	0,49 [0,16; 1,56]	0,230	0,281 (21,50 %)
Adjuvant	12	3 (25,0)	Not reached [0,9; -]	27	12 (44,4)	1,9 [1,4; -]	0,30 [0,06; 1,45]	0,133	
Erstlinientherapie	180	74 (41,1)	7,0 [2,8; -]	151	66 (43,7)	3,5 [2,1; 4,6]	0,66 [0,47; 0,93]	0,018	
Zweitlinientherapie	55	25 (45,5)	3,4 [1,4; 6,0]	54	22 (40,7)	3,5 [1,8; -]	1,10 [0,61; 1,99]	0,751	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	32 (39,0)	9,2 [2,1; -]	86	29 (33,7)	5,3 [2,1; -]	0,94 [0,56; 1,60]	0,826	0,390 (0 %)
Paclitaxel	93	43 (46,2)	4,8 [2,1; -]	84	44 (52,4)	2,1 [1,6; 4,9]	0,68 [0,43; 1,06]	0,087	
Docetaxel	91	35 (38,5)	7,4 [2,6; -]	83	36 (43,4)	3,5 [2,1; 3,6]	0,57 [0,34; 0,94]	0,029	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	66 (43,1)	5,8 [2,5; 7,6]	139	67 (48,2)	2,3 [2,1; 3,5]	0,68 [0,47; 0,98]	0,037	0,631 (0 %)
Ja	113	44 (38,9)	8,8 [3,6; -]	114	42 (36,8)	5,1 [2,1; -]	0,78 [0,50; 1,21]	0,271	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	48 (46,6)	3,6 [2,1; 9,9]	118	55 (46,6)	3,4 [2,2; 5,1]	0,98 [0,65; 1,45]	0,902	0,015 (83,24 %)
≥65	163	72 (44,2)	7,3 [4,3; 9,9]	135	75 (55,6)	2,1 [1,4; 3,0]	0,50 [0,35; 0,71]	<0,001	
Geschlecht									
Männlich	198	91 (46,0)	5,2 [3,5; 9,3]	190	98 (51,6)	2,3 [1,8; 3,3]	0,60 [0,45; 0,82]	0,001	0,241 (27,38 %)
Weiblich	68	29 (42,6)	9,0 [1,4; -]	63	32 (50,8)	3,0 [1,5; 6,3]	0,89 [0,50; 1,57]	0,687	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	51 (42,9)	7,9 [4,6; 21,6]	100	61 (61,0)	2,4 [1,4; 3,5]	0,51 [0,34; 0,76]	<0,001	0,086 (66,01 %)
≥1	142	66 (46,5)	3,5 [2,1; 9,9]	149	67 (45,0)	2,1 [1,9; 3,3]	0,82 [0,57; 1,16]	0,261	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	26 (44,8)	9,3 [3,9; -]	48	28 (58,3)	3,5 [1,8; 6,2]	0,59 [0,33; 1,09]	0,091	0,669 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	94 (45,2)	4,9 [3,4; 9,0]	205	102 (49,8)	2,3 [1,8; 3,0]	0,69 [0,51; 0,92]	0,012	
Geografische Region: EU									
EU	104	43 (41,3)	7,9 [4,8; -]	111	57 (51,4)	2,3 [1,5; 3,4]	0,53 [0,34; 0,81]	0,004	0,269 (18,05 %)
Nicht-EU	162	77 (47,5)	4,3 [2,8; 9,0]	142	73 (51,4)	2,3 [2,1; 3,7]	0,72 [0,52; 1,00]	0,052	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	98 (45,2)	6,3 [3,9; 9,9]	209	108 (51,7)	2,4 [2,1; 3,5]	0,61 [0,46; 0,81]	<0,001	0,287 (11,61 %)
<10 g/dl	43	19 (44,2)	2,1 [0,8; -]	40	19 (47,5)	1,8 [1,0; -]	0,90 [0,46; 1,75]	0,756	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	80 (45,5)	7,9 [4,3; -]	167	83 (49,7)	3,0 [2,1; 4,9]	0,63 [0,46; 0,87]	0,005	0,690 (0 %)
Ja	90	40 (44,4)	2,1 [1,4; 7,3]	86	47 (54,7)	1,8 [1,4; 3,0]	0,71 [0,45; 1,11]	0,132	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	77 (47,0)	6,3 [3,5; 9,9]	157	83 (52,9)	2,8 [2,1; 3,5]	0,67 [0,49; 0,93]	0,017	0,779 (0 %)
<3 Monate	102	43 (42,2)	4,8 [2,8; -]	96	47 (49,0)	2,0 [1,4; 3,7]	0,62 [0,40; 0,97]	0,035	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	26 (48,1)	9,0 [3,6; -]	43	20 (46,5)	6,2 [2,3; -]	0,76 [0,41; 1,39]	0,366	0,113 (49,78 %)
1	95	41 (43,2)	9,9 [3,9; -]	90	52 (57,8)	2,2 [1,4; 3,5]	0,54 [0,35; 0,83]	0,005	
2	65	28 (43,1)	4,2 [2,1; 12,0]	75	42 (56,0)	2,0 [1,4; 2,8]	0,54 [0,32; 0,92]	0,022	
3-4	45	21 (46,7)	2,1 [0,8; 7,8]	40	13 (32,5)	3,4 [1,4; -]	1,45 [0,69; 3,04]	0,322	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	64 (42,7)	7,9 [3,6; 12,0]	141	75 (53,2)	2,1 [1,5; 3,3]	0,58 [0,40; 0,82]	0,002	0,236 (28,72 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	52 (48,6)	3,9 [2,1; 7,8]	107	53 (49,5)	3,0 [2,1; 4,9]	0,80 [0,53; 1,20]	0,277	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	79 (42,7)	6,4 [3,6; 12,0]	165	92 (55,8)	2,1 [1,6; 3,0]	0,55 [0,40; 0,76]	<0,001	0,018 (82,02 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	36 (50,7)	2,8 [0,9; 7,8]	82	36 (43,9)	3,4 [2,1; 5,1]	1,13 [0,68; 1,87]	0,642	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	80 (40,6)	9,0 [4,8; -]	197	103 (52,3)	2,3 [2,0; 3,4]	0,57 [0,42; 0,77]	<0,001	0,174 (45,94 %)
Carboplatin	68	40 (58,8)	2,8 [1,9; 4,8]	54	26 (48,1)	2,3 [1,4; 4,9]	0,88 [0,51; 1,53]	0,653	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	10 (52,6)	3,6 [0,7; -]	19	9 (47,4)	3,6 [0,7; -]	0,69 [0,25; 1,94]	0,483	0,808 (0 %)
Adjuvant	12	5 (41,7)	9,9 [0,7; -]	27	12 (44,4)	6,2 [1,4; -]	0,72 [0,21; 2,49]	0,602	
Erstlinientherapie	180	82 (45,6)	6,4 [3,5; 9,3]	151	83 (55,0)	2,1 [1,7; 3,0]	0,56 [0,41; 0,78]	<0,001	
Zweitlinientherapie	55	23 (41,8)	4,3 [2,1; -]	54	25 (46,3)	3,0 [1,4; 7,6]	0,78 [0,42; 1,44]	0,429	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	32 (39,0)	7,8 [4,2; -]	86	45 (52,3)	2,4 [1,4; 3,6]	0,53 [0,32; 0,87]	0,012	0,592 (0 %)
Paclitaxel	93	44 (47,3)	6,0 [2,2; 12,0]	84	44 (52,4)	2,1 [1,8; 4,9]	0,74 [0,47; 1,16]	0,188	
Docetaxel	91	44 (48,4)	3,9 [2,1; 9,0]	83	41 (49,4)	2,3 [1,4; 4,9]	0,69 [0,44; 1,09]	0,113	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	74 (48,4)	4,3 [2,8; 9,5]	139	71 (51,1)	2,3 [2,1; 3,5]	0,72 [0,51; 1,02]	0,062	0,389 (0 %)
Ja	113	46 (40,7)	6,4 [4,2; -]	114	59 (51,8)	2,4 [1,5; 3,4]	0,57 [0,38; 0,86]	0,007	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	44 (42,7)	5,1 [2,8; -]	118	55 (46,6)	2,8 [2,1; 5,2]	0,73 [0,48; 1,11]	0,143	0,833 (0 %)
≥ 65	163	65 (39,9)	9,3 [4,3; -]	135	49 (36,3)	4,3 [2,1; -]	0,78 [0,53; 1,15]	0,211	
Geschlecht									
Männlich	198	82 (41,4)	8,5 [4,4; -]	190	80 (42,1)	3,0 [2,0; 5,2]	0,70 [0,50; 0,97]	0,031	0,793 (0 %)
Weiblich	68	27 (39,7)	6,4 [2,1; -]	63	24 (38,1)	3,4 [2,1; -]	0,77 [0,42; 1,40]	0,385	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	45 (37,8)	10,6 [6,4; -]	100	45 (45,0)	4,5 [2,1; -]	0,62 [0,39; 0,96]	0,033	0,267 (18,88 %)
≥ 1	142	61 (43,0)	3,5 [2,1; -]	149	58 (38,9)	3,0 [1,7; 5,2]	0,86 [0,59; 1,25]	0,419	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	28 (48,3)	4,9 [2,5; -]	48	24 (50,0)	2,0 [1,4; -]	0,82 [0,45; 1,47]	0,495	0,612 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	81 (38,9)	9,0 [4,4; -]	205	80 (39,0)	3,4 [2,2; 11,8]	0,69 [0,49; 0,95]	0,024	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Geografische Region: EU									
EU	104	38 (36,5)	Not reached [4,8; -]	111	47 (42,3)	3,0 [2,1; 11,8]	0,57 [0,36; 0,91]	0,018	0,235 (28,94 %)
Nicht-EU	162	71 (43,8)	4,9 [3,4; 10,4]	142	57 (40,1)	3,4 [2,0; -]	0,82 [0,57; 1,17]	0,275	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	82 (37,8)	10,4 [6,2; -]	209	94 (45,0)	2,4 [2,1; 4,5]	0,55 [0,40; 0,75]	<0,001	<0,001 (93,93 %)
<10 g/dl	43	24 (55,8)	2,1 [0,8; 3,5]	40	9 (22,5)	7,9 [7,9; -]	3,62 [1,54; 8,51]	0,003	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	80 (45,5)	8,5 [4,4; -]	167	70 (41,9)	3,4 [2,1; -]	0,72 [0,52; 1,01]	0,057	0,807 (0 %)
Ja	90	29 (32,2)	7,4 [2,2; -]	86	34 (39,5)	2,4 [1,7; 14,3]	0,78 [0,46; 1,32]	0,358	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	69 (42,1)	10,4 [3,5; -]	157	67 (42,7)	3,0 [2,1; 14,3]	0,80 [0,56; 1,12]	0,194	0,435 (0 %)
<3 Monate	102	40 (39,2)	6,4 [3,5; -]	96	37 (38,5)	3,4 [1,7; 7,9]	0,63 [0,39; 1,02]	0,059	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	24 (44,4)	10,4 [4,4; -]	43	18 (41,9)	11,8 [1,6; 11,8]	0,75 [0,40; 1,42]	0,380	0,093 (53,23 %)
1	95	36 (37,9)	Not reached [4,8; -]	90	46 (51,1)	2,1 [1,4; 3,7]	0,53 [0,34; 0,83]	0,006	
2	65	25 (38,5)	4,9 [2,2; -]	75	27 (36,0)	3,4 [1,7; -]	0,83 [0,46; 1,48]	0,520	
3-4	45	20 (44,4)	2,7 [0,8; -]	40	12 (30,0)	7,9 [1,5; 7,9]	1,71 [0,76; 3,84]	0,193	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	62 (41,3)	6,2 [3,5; -]	141	63 (44,7)	2,8 [1,7; 4,5]	0,67 [0,46; 0,97]	0,035	0,377 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	44 (41,1)	8,5 [2,6; -]	107	39 (36,4)	14,3 [2,1; 14,3]	0,87 [0,55; 1,39]	0,570	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	76 (41,1)	6,4 [3,7; -]	165	73 (44,2)	2,8 [2,0; 5,2]	0,68 [0,48; 0,95]	0,023	0,292 (9,80 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	29 (40,8)	10,4 [2,2; -]	82	28 (34,1)	14,3 [2,2; 14,3]	0,96 [0,55; 1,69]	0,894	
Platinum-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	80 (40,6)	8,5 [4,3; -]	197	83 (42,1)	3,0 [2,1; 11,8]	0,69 [0,50; 0,95]	0,025	0,853 (0 %)
Carboplatin	68	29 (42,6)	4,9 [2,8; -]	54	21 (38,9)	3,0 [1,5; -]	0,74 [0,40; 1,38]	0,346	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	9 (47,4)	9,0 [0,7; -]	19	12 (63,2)	1,4 [0,7; 2,3]	0,41 [0,14; 1,16]	0,093	0,727 (0 %)
Adjuvant	12	4 (33,3)	Not reached [1,5; -]	27	9 (33,3)	Not reached [1,1; -]	0,62 [0,14; 2,64]	0,516	
Erstlinientherapie	180	73 (40,6)	8,5 [4,4; -]	151	62 (41,1)	3,0 [2,1; -]	0,71 [0,50; 1,01]	0,058	
Zweitlinientherapie	55	23 (41,8)	4,3 [2,1; -]	54	20 (37,0)	4,5 [1,7; 11,8]	0,82 [0,43; 1,56]	0,551	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	27 (32,9)	9,3 [4,9; -]	86	43 (50,0)	1,6 [1,1; 3,4]	0,41 [0,24; 0,70]	0,001	0,019 (74,85 %)
Paclitaxel	93	42 (45,2)	6,2 [2,1; -]	84	36 (42,9)	3,7 [2,1; 11,8]	0,84 [0,52; 1,35]	0,472	
Docetaxel	91	40 (44,0)	7,4 [2,7; -]	83	25 (30,1)	Not reached [2,1; -]	1,17 [0,70; 1,98]	0,551	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	67 (43,8)	6,2 [3,5; -]	139	51 (36,7)	5,2 [2,2; -]	0,91 [0,62; 1,34]	0,647	0,037 (77,12 %)
Ja	113	42 (37,2)	9,3 [3,8; -]	114	53 (46,5)	2,3 [1,5; 4,3]	0,49 [0,32; 0,76]	0,001	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	33 (32,0)	9,5 [5,6; -]	118	38 (32,2)	5,8 [3,6; -]	0,78 [0,47; 1,29]	0,332	0,188 (42,39 %)
≥65	163	47 (28,8)	23,5 [10,4; -]	135	51 (37,8)	4,0 [3,0; -]	0,50 [0,33; 0,77]	0,001	
Geschlecht									
Männlich	198	59 (29,8)	Not reached [9,1; -]	190	66 (34,7)	4,9 [3,5; -]	0,59 [0,41; 0,86]	0,006	0,992 (0 %)
Weiblich	68	21 (30,9)	23,5 [7,6; 23,5]	63	23 (36,5)	4,8 [2,1; -]	0,59 [0,30; 1,17]	0,132	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	36 (30,3)	Not reached [8,4; -]	100	38 (38,0)	10,8 [3,5; -]	0,66 [0,41; 1,08]	0,100	0,414 (0 %)
≥1	142	42 (29,6)	11,8 [8,9; -]	149	50 (33,6)	4,0 [3,0; 5,9]	0,50 [0,32; 0,79]	0,003	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	22 (37,9)	10,4 [2,7; -]	48	13 (27,1)	10,8 [4,9; -]	1,23 [0,59; 2,55]	0,578	0,030 (78,85 %)
Nicht-Ostasien	208	58 (27,9)	23,5 [9,3; -]	205	76 (37,1)	3,7 [3,4; 8,1]	0,50 [0,35; 0,72]	<0,001	
Geografische Region: EU									
EU	104	30 (28,8)	Not reached [8,0; -]	111	38 (34,2)	5,8 [3,4; -]	0,59 [0,36; 0,99]	0,046	0,996 (0 %)
Nicht-EU	162	50 (30,9)	23,5 [9,1; -]	142	51 (35,9)	4,9 [3,5; 10,8]	0,59 [0,39; 0,90]	0,014	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	64 (29,5)	23,5 [10,4; -]	209	74 (35,4)	5,8 [3,5; -]	0,58 [0,40; 0,82]	0,002	0,479 (0 %)
<10 g/dl	43	14 (32,6)	7,6 [2,5; -]	40	13 (32,5)	4,0 [2,1; -]	0,79 [0,35; 1,79]	0,577	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	63 (35,8)	Not reached [8,4; -]	167	62 (37,1)	5,2 [3,5; -]	0,64 [0,44; 0,93]	0,018	0,498 (0 %)
Ja	90	17 (18,9)	23,5 [9,1; 23,5]	86	27 (31,4)	4,8 [3,4; -]	0,50 [0,26; 0,95]	0,034	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	51 (31,1)	Not reached [9,1; -]	157	56 (35,7)	5,2 [3,6; -]	0,69 [0,46; 1,03]	0,068	0,410 (0 %)
<3 Monate	102	29 (28,4)	23,5 [7,6; 23,5]	96	33 (34,4)	4,0 [2,3; -]	0,52 [0,30; 0,89]	0,018	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	16 (29,6)	Not reached [10,4; -]	43	18 (41,9)	10,8 [2,1; -]	0,54 [0,27; 1,08]	0,082	0,068 (57,99 %)
1	95	34 (35,8)	11,8 [6,2; -]	90	37 (41,1)	3,7 [2,2; -]	0,63 [0,39; 1,05]	0,074	
2	65	17 (26,2)	Not reached [3,5; -]	75	15 (20,0)	8,1 [4,9; -]	1,09 [0,52; 2,27]	0,821	
3-4	45	11 (24,4)	9,1 [3,8; 23,5]	40	17 (42,5)	2,1 [1,4; 4,0]	0,20 [0,08; 0,55]	0,002	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	48 (32,0)	Not reached [9,1; -]	141	42 (29,8)	Not reached [3,7; -]	0,86 [0,56; 1,33]	0,508	0,006 (86,93 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	29 (27,1)	23,5 [8,4; 23,5]	107	46 (43,0)	3,4 [2,1; 5,8]	0,33 [0,19; 0,56]	<0,001	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	57 (30,8)	Not reached [9,1; -]	165	54 (32,7)	10,8 [3,7; -]	0,73 [0,49; 1,07]	0,106	0,099 (63,28 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	19 (26,8)	23,5 [6,3; 23,5]	82	34 (41,5)	3,4 [2,1; 5,8]	0,38 [0,20; 0,74]	0,004	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	64 (32,5)	23,5 [7,6; 23,5]	197	69 (35,0)	5,2 [3,6; 10,8]	0,69 [0,48; 0,98]	0,038	0,361 (0 %)
Carboplatin	68	16 (23,5)	Not reached [9,3; -]	54	20 (37,0)	3,0 [2,1; -]	0,47 [0,22; 0,98]	0,043	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	10 (52,6)	2,0 [0,7; -]	19	4 (21,1)	10,8 [-; -]	2,55 [0,77; 8,42]	0,124	0,043 (63,18 %)
Adjuvant	12	2 (16,7)	Not reached [0,8; -]	27	10 (37,0)	4,8 [1,8; -]	0,17 [0,02; 1,39]	0,098	
Erstlinientherapie	180	59 (32,8)	11,8 [8,4; -]	151	56 (37,1)	4,0 [3,0; -]	0,61 [0,41; 0,89]	0,011	
Zweitlinientherapie	55	9 (16,4)	Not reached [-; -]	54	17 (31,5)	5,9 [3,5; -]	0,37 [0,15; 0,91]	0,029	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	24 (29,3)	11,8 [6,3; -]	86	25 (29,1)	5,9 [4,0; -]	0,79 [0,43; 1,45]	0,454	0,669 (0 %)
Paclitaxel	93	29 (31,2)	Not reached [8,0; -]	84	31 (36,9)	4,8 [3,0; -]	0,55 [0,32; 0,97]	0,039	
Docetaxel	91	27 (29,7)	23,5 [4,9; 23,5]	83	33 (39,8)	3,5 [2,1; -]	0,60 [0,35; 1,02]	0,058	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	47 (30,7)	23,5 [8,0; 23,5]	139	53 (38,1)	4,8 [3,0; -]	0,56 [0,37; 0,84]	0,006	0,660 (0 %)
Ja	113	33 (29,2)	Not reached [8,4; -]	114	36 (31,6)	5,9 [3,5; -]	0,64 [0,39; 1,07]	0,087	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik lassen sich beim EORTC QLQ-C30 Fragebogen signifikante Ergebnisse bei folgenden Subgruppenmerkmalen feststellen: Hämoglobinwert in der Symptomsubskala Erschöpfung (Tabelle 4-49), Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) in der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen (Tabelle 4-50), Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie in der Symptomsubskala Schmerz (Tabelle 4-51), Art der Platin-basierten Vortherapie (Cisplatin, Carboplatin) in der Symptomsubskala Schlaflosigkeit (Tabelle 4-53), Alter sowie PD-L1 CPS Cutoff von 10 % in der Symptomsubskala Appetitlosigkeit (Tabelle 4-54), Hämoglobinwert, Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes sowie Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten in der Symptomsubskala Verstopfung (Tabelle 4-55), Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Art der Vortherapie sowie PD-L1 CPS Cutoff von 1 % in der Symptomsubskala Diarrhö (Tabelle 4-56).

Sowohl für die Auswertung „Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)“ als auch „Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten“ zeigt sich insgesamt, dass die Effektschätzer überwiegend eine ähnliche Größenordnung besitzen und in die gleiche Richtung zeigen. Der Vorteil von Pembrolizumab ist konsistent zu beobachten, weshalb die Ergebnisse auf die gesamte Studienpopulation angewendet werden können.

Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten.

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert, werden für die patientenrelevanten Endpunkte zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1/2), Geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien und EU vs. Nicht-EU), Hämoglobinwert zu Baseline (≥10 g/dl vs. <10 g/dl), Vorliegen von Lebermetastasen (Nein vs. Ja), Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (≥3 Monate vs. <3 Monate), Anzahl der Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3-4), Ausprägung der PD-L1 Expression (PD-L1 CPS<1 % vs. CPS≥1 %; CPS<1 % vs. CPS ≥10 %), Platin-basierte Vortherapie (Cisplatin vs. Carboplatin), Art der Vortherapie (Neoadjuvant vs. Adjuvant vs. Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie), Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Vinflunin vs. Paclitaxel vs. Docetaxel) und Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten (Nein vs. Ja) dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/LQ

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	54 (52,4)	2,8 [2,1; 4,8]	118	62 (52,5)	2,4 [2,1; 3,6]	0,90 [0,61; 1,32]	0,576	0,178 (44,94 %)
≥65	163	86 (52,8)	3,5 [2,4; 6,0]	135	69 (51,1)	2,1 [1,4; 3,5]	0,63 [0,45; 0,88]	0,007	
Geschlecht									
Männlich	198	104 (52,5)	3,5 [2,1; 4,8]	190	97 (51,1)	2,1 [1,4; 3,0]	0,73 [0,55; 0,97]	0,031	0,829 (0 %)
Weiblich	68	36 (52,9)	3,5 [1,5; 6,2]	63	34 (54,0)	2,4 [2,0; 3,7]	0,68 [0,40; 1,15]	0,151	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	71 (59,7)	2,6 [2,1; 3,7]	100	63 (63,0)	2,3 [1,4; 3,1]	0,70 [0,49; 1,00]	0,052	0,869 (0 %)
≥1	142	68 (47,9)	3,5 [2,1; 6,2]	149	66 (44,3)	2,1 [1,4; 3,6]	0,67 [0,47; 0,96]	0,029	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	34 (58,6)	2,6 [1,7; 6,1]	48	29 (60,4)	2,1 [0,9; 3,7]	0,75 [0,43; 1,28]	0,285	0,884 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	106 (51,0)	3,5 [2,1; 4,9]	205	102 (49,8)	2,3 [1,9; 3,0]	0,71 [0,54; 0,95]	0,019	
Geografische Region: EU									
EU	104	55 (52,9)	2,1 [2,1; 6,7]	111	56 (50,5)	2,4 [1,5; 3,5]	0,84 [0,57; 1,25]	0,395	0,294 (9,02 %)
Nicht-EU	162	85 (52,5)	3,5 [2,8; 4,9]	142	75 (52,8)	2,1 [1,4; 3,1]	0,64 [0,46; 0,89]	0,008	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	119 (54,8)	3,5 [2,1; 4,9]	209	114 (54,5)	2,2 [1,5; 3,0]	0,70 [0,53; 0,91]	0,007	0,250 (24,32 %)
<10 g/dl	43	20 (46,5)	3,4 [2,1; 6,5]	40	15 (37,5)	2,3 [1,4; 7,9]	1,10 [0,53; 2,30]	0,796	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	99 (56,3)	3,5 [2,8; 6,1]	167	86 (51,5)	2,4 [2,1; 3,6]	0,72 [0,53; 0,96]	0,028	0,920 (0 %)
Ja	90	41 (45,6)	2,1 [1,4; 4,8]	86	45 (52,3)	1,9 [1,4; 3,0]	0,74 [0,47; 1,15]	0,180	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	82 (50,0)	4,8 [3,4; 6,3]	157	85 (54,1)	2,3 [1,6; 3,5]	0,61 [0,45; 0,84]	0,002	0,079 (67,49 %)
<3 Monate	102	58 (56,9)	2,1 [2,1; 3,4]	96	46 (47,9)	2,2 [1,4; 3,7]	0,97 [0,65; 1,45]	0,874	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	32 (59,3)	3,4 [2,1; 6,2]	43	29 (67,4)	1,6 [0,8; 3,0]	0,64 [0,38; 1,06]	0,085	0,822 (0 %)
1	95	54 (56,8)	4,9 [2,6; 6,7]	90	49 (54,4)	3,0 [1,8; 3,7]	0,63 [0,42; 0,95]	0,028	
2	65	32 (49,2)	2,8 [2,1; 4,9]	75	34 (45,3)	2,3 [1,5; 3,9]	0,72 [0,42; 1,21]	0,210	
3-4	45	20 (44,4)	2,1 [1,1; -]	40	17 (42,5)	1,4 [1,3; 7,9]	0,92 [0,45; 1,85]	0,805	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	84 (56,0)	3,3 [2,1; 6,1]	141	68 (48,2)	3,0 [2,1; 3,7]	0,89 [0,63; 1,25]	0,494	0,118 (59,04 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	49 (45,8)	3,5 [2,1; 6,0]	107	61 (57,0)	1,6 [1,4; 2,2]	0,59 [0,40; 0,87]	0,008	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	101 (54,6)	3,3 [2,1; 4,9]	165	86 (52,1)	2,4 [2,0; 3,5]	0,83 [0,61; 1,12]	0,228	0,197 (39,88 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	31 (43,7)	3,5 [2,1; -]	82	43 (52,4)	1,6 [1,4; 3,5]	0,57 [0,35; 0,93]	0,025	
Platinum-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	100 (50,8)	3,5 [2,1; 6,1]	197	97 (49,2)	2,4 [2,1; 3,6]	0,73 [0,54; 0,98]	0,033	0,883 (0 %)
Carboplatin	68	40 (58,8)	2,6 [1,4; 3,5]	54	32 (59,3)	1,5 [0,8; 3,0]	0,70 [0,41; 1,18]	0,178	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	11 (57,9)	3,5 [1,4; 12,5]	19	10 (52,6)	2,3 [1,2; -]	0,73 [0,25; 2,15]	0,572	0,186 (37,66 %)
Adjuvant	12	3 (25,0)	12,6 [0,9; 12,6]	27	16 (59,3)	1,7 [0,7; 4,1]	0,22 [0,05; 1,01]	0,052	
Erstlinientherapie	180	97 (53,9)	3,4 [2,1; 4,9]	151	79 (52,3)	2,1 [1,4; 3,1]	0,69 [0,51; 0,94]	0,020	
Zweitlinientherapie	55	29 (52,7)	2,1 [0,8; 7,2]	54	25 (46,3)	3,0 [1,6; 4,9]	1,16 [0,64; 2,11]	0,623	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	41 (50,0)	3,7 [2,1; 7,0]	86	40 (46,5)	2,4 [1,6; 4,1]	0,78 [0,49; 1,26]	0,312	0,862 (0 %)
Paclitaxel	93	53 (57,0)	2,4 [2,1; 3,5]	84	47 (56,0)	2,1 [1,4; 3,0]	0,74 [0,48; 1,12]	0,155	
Docetaxel	91	46 (50,5)	3,7 [2,1; 6,1]	83	44 (53,0)	2,3 [1,4; 3,6]	0,66 [0,42; 1,03]	0,064	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	81 (52,9)	3,5 [2,1; 4,9]	139	78 (56,1)	2,1 [1,4; 3,0]	0,64 [0,46; 0,88]	0,007	0,189 (42,06 %)
Ja	113	59 (52,2)	3,4 [2,1; 6,5]	114	53 (46,5)	3,0 [2,1; 4,8]	0,90 [0,61; 1,32]	0,580	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	58 (56,3)	2,1 [1,4; 4,8]	118	66 (55,9)	2,1 [1,4; 3,0]	0,92 [0,64; 1,34]	0,677	0,202 (38,49 %)
≥65	163	91 (55,8)	3,4 [2,1; 4,9]	135	80 (59,3)	1,5 [1,4; 3,5]	0,67 [0,49; 0,92]	0,014	
Geschlecht									
Männlich	198	114 (57,6)	2,6 [2,1; 3,7]	190	112 (58,9)	1,7 [1,4; 2,8]	0,73 [0,56; 0,96]	0,023	0,869 (0 %)
Weiblich	68	35 (51,5)	3,5 [1,4; 8,5]	63	34 (54,0)	2,2 [1,4; 4,1]	0,70 [0,41; 1,19]	0,185	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	68 (57,1)	3,5 [2,1; 7,6]	100	63 (63,0)	3,0 [1,6; 4,3]	0,69 [0,48; 1,00]	0,049	0,809 (0 %)
≥1	142	78 (54,9)	2,1 [2,0; 3,7]	149	81 (54,4)	1,4 [1,4; 2,1]	0,74 [0,53; 1,02]	0,062	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	41 (70,7)	2,1 [1,3; 3,9]	48	32 (66,7)	2,1 [1,2; 4,8]	0,95 [0,57; 1,58]	0,835	0,292 (10,09 %)
Nicht-Ostasien	208	108 (51,9)	3,4 [2,1; 4,9]	205	114 (55,6)	2,0 [1,4; 3,0]	0,69 [0,53; 0,91]	0,009	
Geografische Region: EU									
EU	104	52 (50,0)	3,5 [2,1; 8,3]	111	56 (50,5)	3,0 [1,5; 4,1]	0,83 [0,56; 1,23]	0,355	0,398 (0 %)
Nicht-EU	162	97 (59,9)	2,6 [2,1; 3,7]	142	90 (63,4)	1,5 [1,4; 2,1]	0,67 [0,50; 0,91]	0,010	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	122 (56,2)	3,3 [2,1; 4,9]	209	125 (59,8)	2,1 [1,4; 3,0]	0,69 [0,53; 0,89]	0,004	0,292 (9,80 %)
<10 g/dl	43	24 (55,8)	2,1 [0,8; 3,5]	40	18 (45,0)	2,1 [1,1; -]	0,99 [0,53; 1,86]	0,974	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	104 (59,1)	3,5 [2,1; 4,9]	167	95 (56,9)	2,2 [1,4; 3,5]	0,72 [0,54; 0,95]	0,022	0,794 (0 %)
Ja	90	45 (50,0)	2,1 [0,8; 3,4]	86	51 (59,3)	1,4 [1,4; 2,1]	0,77 [0,50; 1,17]	0,214	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	91 (55,5)	3,4 [2,1; 4,9]	157	90 (57,3)	3,0 [1,6; 3,5]	0,71 [0,52; 0,96]	0,028	0,806 (0 %)
<3 Monate	102	58 (56,9)	2,1 [1,4; 3,9]	96	56 (58,3)	1,4 [1,2; 2,1]	0,76 [0,51; 1,11]	0,154	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	29 (53,7)	6,0 [2,1; -]	43	25 (58,1)	4,1 [2,1; 6,2]	0,68 [0,39; 1,19]	0,174	0,968 (0 %)
1	95	58 (61,1)	3,5 [2,0; 4,9]	90	56 (62,2)	2,1 [1,4; 3,5]	0,70 [0,48; 1,03]	0,070	
2	65	37 (56,9)	2,1 [0,8; 5,2]	75	41 (54,7)	1,6 [1,4; 3,1]	0,79 [0,49; 1,28]	0,344	
3-4	45	21 (46,7)	2,1 [1,4; 4,3]	40	21 (52,5)	1,4 [1,0; 1,7]	0,67 [0,35; 1,30]	0,237	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	87 (58,0)	2,2 [2,1; 3,7]	141	79 (56,0)	1,7 [1,4; 3,6]	0,85 [0,61; 1,17]	0,316	0,078 (67,83 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	55 (51,4)	3,7 [2,1; 6,0]	107	66 (61,7)	2,1 [1,4; 3,0]	0,54 [0,37; 0,79]	0,002	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	106 (57,3)	2,8 [2,1; 3,9]	165	95 (57,6)	2,2 [1,4; 3,7]	0,80 [0,60; 1,07]	0,127	0,283 (13,35 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	36 (50,7)	3,4 [1,4; 6,5]	82	50 (61,0)	1,4 [1,4; 2,1]	0,59 [0,37; 0,94]	0,028	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	110 (55,8)	2,8 [2,1; 4,8]	197	114 (57,9)	2,1 [1,4; 3,1]	0,76 [0,58; 1,01]	0,055	0,837 (0 %)
Carboplatin	68	38 (55,9)	3,3 [2,1; 5,4]	54	30 (55,6)	2,1 [1,4; 3,5]	0,72 [0,43; 1,21]	0,215	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	11 (57,9)	4,8 [0,7; 10,6]	19	11 (57,9)	3,5 [0,7; 10,8]	0,89 [0,33; 2,42]	0,816	0,526 (0 %)
Adjuvant	12	6 (50,0)	3,7 [0,9; -]	27	14 (51,9)	2,1 [0,9; 7,1]	0,86 [0,29; 2,50]	0,780	
Erstlinientherapie	180	101 (56,1)	3,3 [2,1; 4,9]	151	88 (58,3)	1,6 [1,4; 2,8]	0,63 [0,46; 0,85]	0,003	
Zweitlinientherapie	55	31 (56,4)	2,1 [0,8; 4,3]	54	31 (57,4)	1,8 [1,4; 4,9]	0,97 [0,56; 1,67]	0,911	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	42 (51,2)	2,1 [2,0; 9,0]	86	44 (51,2)	2,1 [1,4; 4,1]	0,78 [0,50; 1,22]	0,280	0,547 (0 %)
Paclitaxel	93	59 (63,4)	2,1 [1,4; 5,0]	84	48 (57,1)	2,1 [1,4; 3,7]	0,83 [0,55; 1,25]	0,369	
Docetaxel	91	48 (52,7)	3,5 [2,0; 5,2]	83	54 (65,1)	1,5 [1,4; 3,0]	0,61 [0,40; 0,92]	0,019	

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

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	92 (60,1)	2,8 [2,1; 4,3]	139	90 (64,7)	1,5 [1,4; 2,3]	0,68 [0,50; 0,92]	0,013	0,411 (0 %)
Ja	113	57 (50,4)	3,3 [2,1; 8,3]	114	56 (49,1)	2,1 [1,5; 4,9]	0,83 [0,57; 1,22]	0,344	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	59 (57,3)	2,1 [1,3; 3,7]	118	77 (65,3)	1,4 [1,4; 1,6]	0,66 [0,46; 0,95]	0,024	0,899 (0 %)
≥ 65	163	92 (56,4)	3,5 [2,1; 4,9]	135	80 (59,3)	1,4 [1,3; 2,1]	0,68 [0,49; 0,93]	0,017	
Geschlecht									
Männlich	198	114 (57,6)	2,3 [2,1; 4,6]	190	120 (63,2)	1,4 [1,4; 1,4]	0,64 [0,49; 0,84]	0,001	0,622 (0 %)
Weiblich	68	37 (54,4)	2,1 [1,3; 8,5]	63	37 (58,7)	2,1 [1,4; 3,4]	0,74 [0,44; 1,24]	0,253	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	77 (64,7)	2,3 [1,4; 4,8]	100	73 (73,0)	1,4 [1,3; 2,1]	0,65 [0,46; 0,91]	0,013	0,822 (0 %)
≥ 1	142	72 (50,7)	2,1 [1,4; 4,6]	149	82 (55,0)	1,4 [1,4; 1,5]	0,68 [0,49; 0,95]	0,022	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	38 (65,5)	2,1 [1,3; 4,6]	48	35 (72,9)	1,4 [0,9; 3,5]	0,86 [0,52; 1,44]	0,570	0,322 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	113 (54,3)	3,5 [2,1; 4,8]	205	122 (59,5)	1,4 [1,4; 1,5]	0,64 [0,49; 0,84]	0,001	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Geografische Region: EU									
EU	104	59 (56,7)	3,6 [1,4; 6,2]	111	70 (63,1)	1,4 [1,0; 1,5]	0,65 [0,45; 0,94]	0,021	0,710 (0 %)
Nicht-EU	162	92 (56,8)	2,1 [1,7; 4,6]	142	87 (61,3)	1,4 [1,4; 2,1]	0,71 [0,52; 0,97]	0,029	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	127 (58,5)	2,1 [1,7; 4,4]	209	133 (63,6)	1,4 [1,4; 1,6]	0,64 [0,50; 0,83]	<0,001	0,807 (0 %)
<10 g/dl	43	21 (48,8)	2,1 [0,8; 5,7]	40	22 (55,0)	1,4 [0,9; 2,3]	0,70 [0,37; 1,32]	0,269	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	106 (60,2)	3,5 [2,1; 5,0]	167	104 (62,3)	1,4 [1,4; 2,2]	0,61 [0,46; 0,82]	<0,001	0,346 (0 %)
Ja	90	45 (50,0)	1,4 [0,8; 3,5]	86	53 (61,6)	1,4 [0,9; 1,4]	0,78 [0,52; 1,19]	0,253	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	94 (57,3)	2,1 [1,7; 4,8]	157	102 (65,0)	1,4 [1,4; 1,6]	0,61 [0,45; 0,81]	<0,001	0,493 (0,00 %)
<3 Monate	102	57 (55,9)	3,3 [1,4; 5,0]	96	55 (57,3)	1,4 [1,2; 2,2]	0,72 [0,48; 1,08]	0,109	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	36 (66,7)	2,1 [1,4; 4,9]	43	34 (79,1)	1,4 [0,7; 2,4]	0,58 [0,36; 0,95]	0,029	0,899 (0 %)
1	95	58 (61,1)	3,7 [1,7; 6,2]	90	56 (62,2)	1,5 [1,4; 2,2]	0,63 [0,42; 0,93]	0,019	
2	65	32 (49,2)	2,1 [0,8; 4,6]	75	44 (58,7)	1,4 [1,0; 2,1]	0,66 [0,41; 1,06]	0,088	
3-4	45	21 (46,7)	2,1 [0,8; 5,7]	40	21 (52,5)	1,4 [0,8; 1,5]	0,79 [0,41; 1,53]	0,493	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	91 (60,7)	2,1 [1,4; 3,6]	141	88 (62,4)	1,4 [1,4; 1,5]	0,73 [0,53; 0,99]	0,046	0,164 (48,25 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	54 (50,5)	4,9 [2,1; 6,2]	107	68 (63,6)	1,4 [1,2; 2,1]	0,51 [0,35; 0,75]	<0,001	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	109 (58,9)	2,1 [1,4; 4,4]	165	103 (62,4)	1,4 [1,4; 1,5]	0,69 [0,52; 0,92]	0,010	0,249 (24,65 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	35 (49,3)	3,5 [1,4; 5,7]	82	53 (64,6)	1,4 [0,8; 2,1]	0,50 [0,31; 0,81]	0,004	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	111 (56,3)	2,3 [2,1; 4,9]	197	122 (61,9)	1,4 [1,4; 1,6]	0,65 [0,49; 0,85]	0,002	0,611 (0 %)
Carboplatin	68	40 (58,8)	1,7 [1,4; 3,7]	54	33 (61,1)	1,4 [0,8; 2,1]	0,75 [0,46; 1,24]	0,266	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	13 (68,4)	3,5 [0,7; 6,2]	19	12 (63,2)	2,2 [0,7; 9,1]	0,63 [0,23; 1,68]	0,355	0,524 (0 %)
Adjuvant	12	6 (50,0)	6,2 [0,9; -]	27	16 (59,3)	1,3 [0,7; 4,9]	0,58 [0,20; 1,67]	0,313	
Erstlinientherapie	180	99 (55,0)	3,3 [1,7; 5,2]	151	94 (62,3)	1,4 [1,4; 1,5]	0,60 [0,44; 0,81]	<0,001	
Zweitlinientherapie	55	33 (60,0)	1,5 [0,8; 2,1]	54	34 (63,0)	1,4 [0,8; 2,1]	0,94 [0,56; 1,59]	0,829	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	46 (56,1)	2,1 [1,3; 6,2]	86	51 (59,3)	1,4 [1,0; 1,6]	0,73 [0,47; 1,12]	0,151	0,778 (0 %)
Paclitaxel	93	51 (54,8)	4,6 [1,4; 6,3]	84	52 (61,9)	1,4 [1,4; 2,1]	0,60 [0,39; 0,91]	0,016	
Docetaxel	91	54 (59,3)	2,3 [1,4; 3,6]	83	54 (65,1)	1,4 [1,3; 2,3]	0,71 [0,47; 1,06]	0,094	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	87 (56,9)	3,3 [2,1; 4,9]	139	89 (64,0)	1,4 [1,4; 2,1]	0,65 [0,47; 0,89]	0,007	0,612 (0 %)
Ja	113	64 (56,6)	2,1 [1,4; 4,8]	114	68 (59,6)	1,4 [1,2; 1,6]	0,74 [0,51; 1,05]	0,095	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	37 (35,9)	7,0 [4,6; -]	118	51 (43,2)	5,1 [2,2; 7,9]	0,60 [0,38; 0,96]	0,032	0,912 (0 %)
≥65	163	63 (38,7)	8,9 [6,3; -]	135	59 (43,7)	3,6 [2,1; 6,2]	0,63 [0,43; 0,91]	0,015	
Geschlecht									
Männlich	198	73 (36,9)	7,7 [5,1; -]	190	79 (41,6)	5,1 [3,0; 6,2]	0,60 [0,43; 0,85]	0,003	0,918 (0 %)
Weiblich	68	27 (39,7)	9,0 [3,8; -]	63	31 (49,2)	2,5 [1,5; 13,8]	0,58 [0,32; 1,06]	0,075	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	45 (37,8)	9,0 [6,2; -]	100	49 (49,0)	5,1 [3,0; 7,8]	0,60 [0,39; 0,92]	0,020	0,902 (0 %)
≥1	142	53 (37,3)	7,6 [4,0; 14,2]	149	60 (40,3)	3,0 [2,1; 5,2]	0,58 [0,39; 0,86]	0,006	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	25 (43,1)	6,3 [3,3; -]	48	23 (47,9)	5,2 [2,1; 13,8]	0,86 [0,46; 1,61]	0,631	0,206 (37,38 %)
Nicht-Ostasien	208	75 (36,1)	8,3 [6,2; -]	205	87 (42,4)	3,6 [2,2; 5,7]	0,54 [0,39; 0,76]	<0,001	
Geografische Region: EU									
EU	104	41 (39,4)	7,8 [4,8; -]	111	46 (41,4)	5,1 [2,1; 7,6]	0,56 [0,36; 0,88]	0,012	0,950 (0 %)
Nicht-EU	162	59 (36,4)	9,5 [4,9; -]	142	64 (45,1)	3,5 [2,2; 5,2]	0,57 [0,39; 0,83]	0,004	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	83 (38,2)	8,9 [6,3; -]	209	91 (43,5)	4,9 [3,0; 6,2]	0,60 [0,44; 0,82]	0,001	0,723 (0 %)
<10 g/dl	43	15 (34,9)	4,3 [2,1; 7,0]	40	18 (45,0)	2,1 [1,2; 7,9]	0,52 [0,24; 1,12]	0,093	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	74 (42,0)	7,8 [6,2; -]	167	72 (43,1)	5,1 [3,0; 7,6]	0,58 [0,41; 0,82]	0,002	0,808 (0 %)
Ja	90	26 (28,9)	7,8 [3,3; -]	86	38 (44,2)	2,4 [2,1; 6,2]	0,63 [0,37; 1,07]	0,087	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	59 (36,0)	9,5 [4,9; -]	157	76 (48,4)	3,6 [2,2; 5,1]	0,49 [0,34; 0,70]	<0,001	0,049 (74,29 %)
<3 Monate	102	41 (40,2)	7,6 [3,4; -]	96	34 (35,4)	6,2 [2,1; 13,8]	0,90 [0,55; 1,47]	0,676	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	19 (35,2)	Not reached [4,9; -]	43	26 (60,5)	3,5 [2,0; 7,6]	0,40 [0,22; 0,74]	0,004	0,353 (7,93 %)
1	95	43 (45,3)	7,6 [4,8; 14,2]	90	37 (41,1)	5,1 [3,5; 7,1]	0,80 [0,50; 1,28]	0,348	
2	65	20 (30,8)	7,8 [4,8; -]	75	27 (36,0)	3,6 [2,1; -]	0,58 [0,31; 1,11]	0,102	
3-4	45	15 (33,3)	3,5 [2,0; -]	40	19 (47,5)	1,8 [1,2; 6,2]	0,52 [0,25; 1,09]	0,083	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	57 (38,0)	7,8 [4,8; -]	141	60 (42,6)	3,7 [2,5; 6,2]	0,65 [0,44; 0,96]	0,031	0,523 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	39 (36,4)	8,9 [6,2; -]	107	47 (43,9)	4,9 [2,1; 8,0]	0,53 [0,34; 0,84]	0,007	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	71 (38,4)	7,8 [5,1; -]	165	70 (42,4)	5,2 [3,5; 7,1]	0,63 [0,44; 0,89]	0,010	0,647 (0 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	25 (35,2)	9,0 [3,7; -]	82	37 (45,1)	3,0 [1,9; 5,1]	0,54 [0,31; 0,94]	0,030	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	70 (35,5)	8,9 [6,3; -]	197	85 (43,1)	4,9 [2,4; 6,2]	0,56 [0,40; 0,78]	<0,001	0,505 (0 %)
Carboplatin	68	30 (44,1)	5,1 [3,7; 14,2]	54	23 (42,6)	3,5 [2,1; 7,9]	0,71 [0,38; 1,33]	0,281	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	6 (31,6)	Not reached [1,4; -]	19	8 (42,1)	3,5 [1,4; -]	0,32 [0,09; 1,12]	0,074	0,436 (0 %)
Adjuvant	12	4 (33,3)	Not reached [0,9; -]	27	15 (55,6)	2,1 [1,1; 7,1]	0,30 [0,08; 1,12]	0,073	
Erstlinientherapie	180	69 (38,3)	7,8 [5,1; -]	151	65 (43,0)	3,6 [2,3; 6,2]	0,56 [0,38; 0,80]	0,002	
Zweitlinientherapie	55	21 (38,2)	6,2 [3,7; -]	54	21 (38,9)	5,7 [2,0; -]	0,79 [0,41; 1,51]	0,480	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	32 (39,0)	7,6 [4,8; -]	86	36 (41,9)	3,6 [2,1; 7,1]	0,65 [0,39; 1,10]	0,109	0,411 (0 %)
Paclitaxel	93	35 (37,6)	8,3 [6,2; -]	84	43 (51,2)	3,5 [1,9; 6,2]	0,46 [0,28; 0,75]	0,002	
Docetaxel	91	33 (36,3)	11,7 [3,7; -]	83	31 (37,3)	4,9 [2,1; -]	0,74 [0,43; 1,26]	0,261	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	53 (34,6)	14,2 [6,3; -]	139	63 (45,3)	3,5 [2,2; 6,2]	0,57 [0,39; 0,85]	0,005	0,634 (0 %)
Ja	113	47 (41,6)	7,0 [4,0; 9,0]	114	47 (41,2)	5,1 [2,1; 7,6]	0,66 [0,43; 1,01]	0,057	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	50 (48,5)	3,4 [1,5; 6,5]	118	62 (52,5)	2,1 [1,6; 3,5]	0,75 [0,51; 1,11]	0,154	0,995 (0 %)
≥ 65	163	85 (52,1)	5,0 [3,5; 6,6]	135	67 (49,6)	2,1 [1,4; 3,5]	0,75 [0,54; 1,06]	0,107	
Geschlecht									
Männlich	198	98 (49,5)	4,8 [3,4; 6,3]	190	94 (49,5)	2,1 [1,6; 3,5]	0,72 [0,54; 0,97]	0,033	0,852 (0 %)
Weiblich	68	37 (54,4)	3,7 [2,1; 7,6]	63	35 (55,6)	2,1 [1,4; 3,7]	0,68 [0,41; 1,14]	0,147	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	56 (47,1)	6,2 [4,3; 12,0]	100	50 (50,0)	3,5 [2,1; -]	0,65 [0,43; 0,98]	0,039	0,572 (0 %)
≥ 1	142	77 (54,2)	2,8 [1,4; 4,9]	149	77 (51,7)	2,1 [1,4; 2,2]	0,75 [0,54; 1,05]	0,097	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	37 (63,8)	3,5 [1,4; 5,0]	48	29 (60,4)	2,1 [0,9; 5,1]	0,86 [0,51; 1,44]	0,555	0,493 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	98 (47,1)	4,9 [3,4; 6,6]	205	100 (48,8)	2,1 [2,1; 3,1]	0,70 [0,52; 0,93]	0,015	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Geografische Region: EU									
EU	104	51 (49,0)	5,3 [2,1; 7,6]	111	60 (54,1)	2,1 [1,4; 2,4]	0,61 [0,41; 0,91]	0,016	0,296 (8,53 %)
Nicht-EU	162	84 (51,9)	4,3 [2,5; 5,2]	142	69 (48,6)	2,1 [2,0; 3,7]	0,81 [0,58; 1,13]	0,211	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	113 (52,1)	4,9 [3,5; 6,2]	209	106 (50,7)	2,1 [2,1; 3,4]	0,74 [0,56; 0,98]	0,035	0,704 (0 %)
<10 g/dl	43	20 (46,5)	2,5 [1,4; 7,6]	40	21 (52,5)	1,2 [0,7; -]	0,65 [0,34; 1,23]	0,183	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	101 (57,4)	4,8 [3,4; 6,3]	167	89 (53,3)	2,1 [1,8; 3,5]	0,69 [0,51; 0,93]	0,015	0,484 (0 %)
Ja	90	34 (37,8)	4,8 [2,0; 6,3]	86	40 (46,5)	2,1 [1,4; 3,1]	0,84 [0,52; 1,36]	0,488	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	84 (51,2)	4,8 [3,5; 6,1]	157	89 (56,7)	2,1 [1,5; 3,1]	0,65 [0,47; 0,88]	0,006	0,289 (11,09 %)
<3 Monate	102	51 (50,0)	4,9 [2,1; 7,6]	96	40 (41,7)	2,2 [1,5; -]	0,87 [0,55; 1,37]	0,543	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	27 (50,0)	6,2 [3,5; -]	43	26 (60,5)	2,2 [1,4; 3,6]	0,56 [0,32; 0,97]	0,039	0,741 (0 %)
1	95	53 (55,8)	4,8 [2,3; 7,2]	90	46 (51,1)	2,3 [1,5; 5,1]	0,76 [0,50; 1,16]	0,206	
2	65	34 (52,3)	2,5 [1,4; 5,3]	75	36 (48,0)	2,1 [1,4; 3,1]	0,83 [0,50; 1,36]	0,458	
3-4	45	18 (40,0)	2,7 [1,4; -]	40	19 (47,5)	1,4 [0,9; 2,1]	0,65 [0,32; 1,33]	0,240	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	85 (56,7)	3,5 [2,1; 5,0]	141	72 (51,1)	2,1 [1,5; 2,3]	0,82 [0,59; 1,14]	0,236	0,099 (63,18 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	44 (41,1)	7,6 [3,7; -]	107	56 (52,3)	2,3 [1,6; 3,5]	0,52 [0,34; 0,80]	0,003	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	99 (53,5)	4,8 [2,3; 6,3]	165	87 (52,7)	2,1 [1,8; 2,4]	0,75 [0,55; 1,01]	0,059	0,402 (0 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	30 (42,3)	5,2 [2,1; -]	82	41 (50,0)	2,1 [1,4; 3,5]	0,58 [0,35; 0,97]	0,037	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	94 (47,7)	5,0 [3,5; 7,6]	197	99 (50,3)	2,1 [2,1; 3,5]	0,69 [0,52; 0,93]	0,016	0,892 (0 %)
Carboplatin	68	41 (60,3)	2,8 [1,4; 4,9]	54	28 (51,9)	2,1 [0,9; 3,6]	0,72 [0,42; 1,24]	0,236	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	7 (36,8)	10,1 [1,4; -]	19	8 (42,1)	3,5 [1,4; -]	0,50 [0,17; 1,52]	0,224	0,600 (0 %)
Adjuvant	12	5 (41,7)	3,7 [0,9; -]	27	16 (59,3)	0,9 [0,7; 6,3]	0,44 [0,14; 1,34]	0,147	
Erstlinientherapie	180	92 (51,1)	4,9 [2,5; 6,5]	151	75 (49,7)	2,2 [2,1; 3,5]	0,74 [0,53; 1,02]	0,064	
Zweitlinientherapie	55	31 (56,4)	2,7 [1,4; 4,8]	54	29 (53,7)	1,8 [1,0; 3,6]	0,91 [0,53; 1,54]	0,717	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	41 (50,0)	4,8 [1,5; 7,6]	86	42 (48,8)	2,1 [1,4; 3,5]	0,78 [0,49; 1,25]	0,307	0,437 (0 %)
Paclitaxel	93	51 (54,8)	4,8 [2,3; 6,3]	84	49 (58,3)	2,1 [1,4; 3,1]	0,56 [0,36; 0,86]	0,007	
Docetaxel	91	43 (47,3)	5,0 [2,1; 9,1]	83	38 (45,8)	2,3 [1,8; 6,3]	0,81 [0,51; 1,30]	0,385	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	79 (51,6)	4,8 [2,8; 6,2]	139	72 (51,8)	2,2 [1,6; 3,5]	0,72 [0,51; 1,01]	0,056	0,839 (0 %)
Ja	113	56 (49,6)	4,8 [2,1; 6,6]	114	57 (50,0)	2,1 [1,4; 2,6]	0,76 [0,51; 1,12]	0,162	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	59 (57,3)	2,1 [1,5; 3,0]	118	71 (60,2)	2,1 [1,4; 2,2]	0,85 [0,60; 1,22]	0,390	0,282 (13,71 %)
≥65	163	86 (52,8)	4,8 [3,0; 6,3]	135	72 (53,3)	2,1 [1,5; 2,4]	0,65 [0,47; 0,91]	0,012	
Geschlecht									
Männlich	198	107 (54,0)	3,5 [2,2; 4,9]	190	106 (55,8)	2,1 [1,4; 2,2]	0,68 [0,51; 0,89]	0,006	0,335 (0 %)
Weiblich	68	38 (55,9)	2,1 [1,4; 6,2]	63	37 (58,7)	2,1 [1,4; 2,4]	0,90 [0,54; 1,49]	0,676	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	70 (58,8)	3,5 [2,2; 5,1]	100	63 (63,0)	2,2 [2,1; 2,4]	0,71 [0,50; 1,02]	0,067	0,741 (0 %)
≥1	142	72 (50,7)	2,1 [2,0; 4,5]	149	78 (52,3)	1,6 [1,4; 2,1]	0,65 [0,47; 0,92]	0,015	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	38 (65,5)	3,0 [1,7; 5,0]	48	33 (68,8)	1,4 [0,9; 2,3]	0,71 [0,43; 1,19]	0,196	0,949 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	107 (51,4)	3,5 [2,1; 4,9]	205	110 (53,7)	2,1 [1,6; 2,2]	0,70 [0,53; 0,93]	0,012	
Geografische Region: EU									
EU	104	51 (49,0)	4,5 [2,2; 7,6]	111	64 (57,7)	2,1 [1,4; 2,3]	0,60 [0,41; 0,89]	0,010	0,337 (0 %)
Nicht-EU	162	94 (58,0)	2,2 [2,1; 4,2]	142	79 (55,6)	2,1 [1,4; 2,2]	0,77 [0,56; 1,05]	0,102	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	122 (56,2)	3,5 [2,2; 4,9]	209	118 (56,5)	2,1 [1,6; 2,3]	0,68 [0,52; 0,88]	0,004	0,720 (0,00 %)
<10 g/dl	43	20 (46,5)	2,1 [0,8; -]	40	23 (57,5)	1,5 [1,2; 2,1]	0,77 [0,41; 1,43]	0,404	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	106 (60,2)	3,5 [2,1; 5,0]	167	92 (55,1)	2,1 [1,9; 3,0]	0,71 [0,53; 0,95]	0,023	0,802 (0 %)
Ja	90	39 (43,3)	2,1 [1,4; 5,0]	86	51 (59,3)	1,4 [1,2; 2,1]	0,67 [0,43; 1,03]	0,071	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	97 (59,1)	3,0 [2,1; 4,5]	157	91 (58,0)	2,1 [1,4; 2,4]	0,73 [0,54; 0,98]	0,034	0,649 (0 %)
<3 Monate	102	48 (47,1)	4,2 [2,1; 7,6]	96	52 (54,2)	2,1 [1,4; 2,2]	0,64 [0,42; 0,98]	0,039	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	36 (66,7)	3,5 [2,1; 6,2]	43	29 (67,4)	2,1 [1,4; 3,5]	0,70 [0,42; 1,16]	0,166	0,891 (0 %)
1	95	54 (56,8)	4,4 [2,1; 6,1]	90	48 (53,3)	2,2 [1,8; 3,7]	0,74 [0,49; 1,11]	0,145	
2	65	34 (52,3)	2,1 [1,5; 6,3]	75	41 (54,7)	2,1 [1,4; 2,3]	0,65 [0,39; 1,09]	0,101	
3-4	45	17 (37,8)	2,1 [1,4; -]	40	23 (57,5)	1,4 [1,0; 1,5]	0,54 [0,27; 1,08]	0,081	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	88 (58,7)	3,5 [2,1; 4,8]	141	78 (55,3)	2,1 [1,4; 2,3]	0,66 [0,48; 0,91]	0,011	0,956 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	49 (45,8)	3,5 [2,1; 10,6]	107	61 (57,0)	2,1 [1,6; 2,3]	0,67 [0,45; 0,99]	0,044	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	103 (55,7)	3,5 [2,2; 4,9]	165	92 (55,8)	2,1 [1,4; 2,3]	0,71 [0,53; 0,95]	0,022	0,980 (0 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	34 (47,9)	2,1 [1,5; 10,6]	82	47 (57,3)	2,1 [1,4; 2,1]	0,71 [0,44; 1,14]	0,156	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	109 (55,3)	3,0 [2,1; 5,0]	197	109 (55,3)	2,1 [1,6; 2,3]	0,75 [0,57; 0,98]	0,037	0,251 (23,96 %)
Carboplatin	68	36 (52,9)	3,5 [2,1; 5,1]	54	32 (59,3)	2,1 [1,4; 2,3]	0,53 [0,31; 0,89]	0,017	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	14 (73,7)	1,5 [0,7; 3,5]	19	14 (73,7)	2,1 [0,7; 3,5]	1,00 [0,39; 2,53]	0,999	0,731 (0 %)
Adjuvant	12	4 (33,3)	Not reached [0,7; -]	27	14 (51,9)	2,0 [0,9; -]	0,61 [0,18; 2,12]	0,438	
Erstlinientherapie	180	97 (53,9)	3,5 [2,1; 5,0]	151	85 (56,3)	2,1 [1,5; 2,3]	0,63 [0,47; 0,86]	0,004	
Zweitlinientherapie	55	30 (54,5)	3,5 [1,9; 5,0]	54	28 (51,9)	2,1 [1,2; 7,6]	0,82 [0,47; 1,42]	0,475	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	42 (51,2)	3,5 [2,0; 6,2]	86	48 (55,8)	1,5 [1,0; 2,4]	0,76 [0,48; 1,19]	0,227	0,892 (0 %)
Paclitaxel	93	52 (55,9)	3,5 [2,1; 6,3]	84	46 (54,8)	2,2 [1,8; 3,5]	0,81 [0,52; 1,24]	0,322	
Docetaxel	91	51 (56,0)	3,0 [2,0; 4,9]	83	49 (59,0)	2,1 [1,4; 2,1]	0,70 [0,46; 1,06]	0,089	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	85 (55,6)	3,5 [2,1; 5,0]	139	81 (58,3)	2,1 [1,4; 2,2]	0,67 [0,49; 0,93]	0,017	0,588 (0 %)
Ja	113	60 (53,1)	3,5 [2,1; 4,8]	114	62 (54,4)	2,1 [1,4; 2,4]	0,77 [0,53; 1,12]	0,173	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>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; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) EQ-5D VAS

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	51 (49,5)	3,5 [2,1; 5,0]	118	63 (53,4)	2,1 [1,4; 3,0]	0,72 [0,48; 1,06]	0,093	0,994 (0 %)
≥ 65	163	78 (47,9)	5,0 [3,4; 9,2]	135	65 (48,1)	2,1 [2,1; 3,9]	0,71 [0,50; 1,01]	0,056	
Geschlecht									
Männlich	198	94 (47,5)	3,7 [3,4; 7,0]	190	93 (48,9)	2,2 [2,1; 3,5]	0,74 [0,55; 0,99]	0,044	0,984 (0 %)
Weiblich	68	35 (51,5)	3,5 [1,4; 8,5]	63	35 (55,6)	2,1 [1,4; 3,4]	0,74 [0,44; 1,24]	0,255	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	63 (52,9)	3,7 [2,1; 7,0]	100	53 (53,0)	3,5 [2,1; 5,1]	0,77 [0,53; 1,13]	0,183	0,580 (0 %)
≥ 1	142	64 (45,1)	3,7 [2,1; 6,7]	149	73 (49,0)	2,1 [1,5; 2,2]	0,67 [0,47; 0,95]	0,026	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	35 (60,3)	3,5 [2,1; 6,1]	48	26 (54,2)	3,5 [1,8; 6,2]	0,86 [0,49; 1,50]	0,594	0,418 (0 %)
Nicht-Ostasien	208	94 (45,2)	3,7 [3,4; 7,0]	205	102 (49,8)	2,1 [1,9; 2,4]	0,66 [0,49; 0,89]	0,006	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Geografische Region: EU									
EU	104	48 (46,2)	5,0 [3,4; 10,6]	111	57 (51,4)	2,2 [1,8; 3,4]	0,56 [0,37; 0,85]	0,007	0,170 (46,86 %)
Nicht-EU	162	81 (50,0)	3,5 [2,1; 6,0]	142	71 (50,0)	2,1 [1,8; 3,5]	0,82 [0,59; 1,14]	0,232	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	110 (50,7)	3,5 [2,6; 6,1]	209	113 (54,1)	2,1 [1,9; 2,4]	0,67 [0,51; 0,88]	0,004	0,492 (0 %)
<10 g/dl	43	17 (39,5)	5,0 [1,4; 7,0]	40	13 (32,5)	Not reached [1,4; -]	0,90 [0,41; 1,96]	0,786	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	93 (52,8)	3,7 [2,8; 8,5]	167	82 (49,1)	2,4 [2,1; 3,9]	0,74 [0,55; 1,01]	0,059	0,674 (0 %)
Ja	90	36 (40,0)	3,7 [1,4; 5,2]	86	46 (53,5)	1,8 [1,4; 2,1]	0,66 [0,42; 1,04]	0,074	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	79 (48,2)	4,2 [2,1; 9,9]	157	83 (52,9)	2,1 [1,8; 3,1]	0,67 [0,49; 0,93]	0,016	0,648 (0 %)
<3 Monate	102	50 (49,0)	3,5 [2,3; 5,2]	96	45 (46,9)	2,1 [1,8; 4,6]	0,76 [0,50; 1,17]	0,216	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	30 (55,6)	3,5 [1,4; -]	43	27 (62,8)	2,1 [1,4; 5,0]	0,78 [0,46; 1,31]	0,345	0,457 (0 %)
1	95	49 (51,6)	6,1 [3,4; 9,9]	90	46 (51,1)	2,3 [1,6; 3,7]	0,60 [0,39; 0,92]	0,020	
2	65	32 (49,2)	3,4 [1,4; 5,2]	75	32 (42,7)	2,2 [2,0; 4,9]	0,95 [0,57; 1,59]	0,851	
3-4	45	15 (33,3)	4,9 [1,4; -]	40	21 (52,5)	1,5 [1,2; 1,9]	0,53 [0,25; 1,10]	0,089	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	75 (50,0)	3,7 [2,3; 6,7]	141	68 (48,2)	2,2 [1,9; 3,4]	0,76 [0,54; 1,08]	0,121	0,484 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	50 (46,7)	3,7 [2,1; 11,4]	107	60 (56,1)	2,1 [1,4; 3,1]	0,63 [0,42; 0,94]	0,023	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	93 (50,3)	3,6 [2,6; 6,3]	165	82 (49,7)	2,3 [2,1; 3,5]	0,78 [0,57; 1,07]	0,119	0,265 (19,63 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	32 (45,1)	4,9 [1,4; -]	82	46 (56,1)	1,6 [1,4; 2,3]	0,56 [0,34; 0,92]	0,022	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	91 (46,2)	5,0 [3,5; 9,9]	197	97 (49,2)	2,1 [2,0; 3,5]	0,65 [0,48; 0,88]	0,005	0,564 (0 %)
Carboplatin	68	38 (55,9)	2,6 [1,4; 3,9]	54	30 (55,6)	2,1 [1,4; 2,4]	0,77 [0,46; 1,29]	0,326	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	7 (36,8)	Not reached [1,4; -]	19	13 (68,4)	1,4 [0,7; 3,5]	0,34 [0,12; 0,95]	0,040	0,170 (40,36 %)
Adjuvant	12	3 (25,0)	Not reached [0,9; -]	27	12 (44,4)	3,4 [1,4; -]	0,25 [0,05; 1,15]	0,074	
Erstlinientherapie	180	96 (53,3)	3,5 [2,1; 5,0]	151	74 (49,0)	2,1 [2,1; 3,1]	0,82 [0,59; 1,12]	0,203	
Zweitlinientherapie	55	23 (41,8)	5,0 [1,4; 17,6]	54	28 (51,9)	2,1 [1,4; 4,9]	0,57 [0,31; 1,05]	0,070	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	39 (47,6)	4,9 [2,1; 9,2]	86	42 (48,8)	2,1 [1,5; 3,7]	0,66 [0,41; 1,06]	0,088	0,558 (0 %)
Paclitaxel	93	46 (49,5)	3,5 [2,1; 9,9]	84	48 (57,1)	2,1 [1,7; 3,0]	0,55 [0,36; 0,86]	0,008	
Docetaxel	91	44 (48,4)	3,7 [1,4; 8,5]	83	38 (45,8)	3,3 [1,9; 5,0]	0,79 [0,49; 1,26]	0,324	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	76 (49,7)	3,5 [2,1; 6,0]	139	71 (51,1)	2,1 [2,0; 3,5]	0,78 [0,55; 1,10]	0,151	0,504 (0 %)
Ja	113	53 (46,9)	4,9 [2,1; 9,2]	114	57 (50,0)	2,1 [1,5; 3,4]	0,65 [0,43; 0,97]	0,035	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; VAS: Visuelle Analogskala.</p>									

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) EQ-5D VAS

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Alter (Jahre)									
<65	103	57 (55,3)	2,1 [1,4; 3,7]	118	69 (58,5)	1,6 [1,4; 2,2]	0,71 [0,49; 1,02]	0,067	0,965 (0 %)
≥ 65	163	86 (52,8)	3,4 [1,9; 6,0]	135	76 (56,3)	2,1 [1,4; 2,1]	0,71 [0,52; 0,99]	0,040	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
Geschlecht									
Männlich	198	105 (53,0)	3,4 [2,1; 3,9]	190	105 (55,3)	2,1 [1,4; 2,1]	0,78 [0,59; 1,03]	0,075	0,727 (0 %)
Weiblich	68	38 (55,9)	2,1 [1,4; 6,1]	63	40 (63,5)	1,4 [0,9; 2,1]	0,70 [0,43; 1,14]	0,155	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	68 (57,1)	3,5 [2,1; 5,0]	100	59 (59,0)	2,1 [1,4; 3,5]	0,83 [0,57; 1,20]	0,324	0,413 (0 %)
≥1	142	72 (50,7)	2,8 [1,4; 4,9]	149	83 (55,7)	1,5 [1,4; 2,1]	0,67 [0,48; 0,94]	0,021	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	38 (65,5)	2,1 [1,4; 6,0]	48	27 (56,3)	2,1 [1,4; 6,2]	0,99 [0,57; 1,71]	0,964	0,214 (35,21 %)
Nicht-Ostasien	208	105 (50,5)	3,4 [2,1; 4,8]	205	118 (57,6)	1,7 [1,4; 2,1]	0,67 [0,51; 0,88]	0,004	
Geografische Region: EU									
EU	104	53 (51,0)	3,7 [2,1; 7,0]	111	64 (57,7)	2,0 [1,4; 2,3]	0,55 [0,37; 0,81]	0,003	0,083 (66,77 %)
Nicht-EU	162	90 (55,6)	2,1 [1,4; 3,5]	142	81 (57,0)	1,9 [1,4; 2,1]	0,85 [0,63; 1,17]	0,323	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	116 (53,5)	3,4 [2,1; 4,4]	209	122 (58,4)	2,0 [1,4; 2,1]	0,69 [0,53; 0,89]	0,005	0,316 (0,52 %)
<10 g/dl	43	24 (55,8)	1,4 [0,8; 6,0]	40	20 (50,0)	1,8 [1,2; 2,1]	0,98 [0,52; 1,84]	0,944	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	102 (58,0)	3,4 [2,1; 6,0]	167	91 (54,5)	2,1 [1,4; 3,0]	0,78 [0,58; 1,04]	0,094	0,502 (0 %)
Ja	90	41 (45,6)	2,1 [1,4; 4,8]	86	54 (62,8)	1,4 [1,2; 1,9]	0,65 [0,43; 1,00]	0,049	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	87 (53,0)	3,4 [2,1; 6,0]	157	94 (59,9)	2,0 [1,4; 2,1]	0,69 [0,51; 0,94]	0,017	0,462 (0 %)
<3 Monate	102	56 (54,9)	2,6 [1,4; 4,8]	96	51 (53,1)	1,9 [1,4; 2,3]	0,83 [0,56; 1,25]	0,377	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	32 (59,3)	2,1 [1,4; 11,4]	43	28 (65,1)	2,0 [1,3; 2,4]	0,79 [0,47; 1,33]	0,379	0,742 (0 %)
1	95	52 (54,7)	3,9 [2,6; 9,2]	90	49 (54,4)	2,2 [1,4; 3,5]	0,67 [0,44; 1,02]	0,061	
2	65	34 (52,3)	2,1 [1,4; 3,7]	75	40 (53,3)	2,1 [1,4; 3,1]	0,89 [0,55; 1,44]	0,642	
3-4	45	21 (46,7)	2,1 [0,8; 7,6]	40	24 (60,0)	1,4 [0,8; 1,7]	0,60 [0,31; 1,16]	0,131	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	86 (57,3)	2,8 [1,7; 3,7]	141	77 (54,6)	2,1 [1,5; 2,3]	0,88 [0,63; 1,21]	0,424	0,146 (52,57 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	53 (49,5)	3,5 [1,4; 6,0]	107	66 (61,7)	1,4 [1,3; 2,1]	0,60 [0,41; 0,89]	0,010	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	105 (56,8)	2,8 [2,1; 3,7]	165	91 (55,2)	2,1 [1,5; 2,3]	0,86 [0,64; 1,15]	0,312	0,113 (60,19 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	34 (47,9)	2,8 [1,4; -]	82	52 (63,4)	1,4 [1,0; 2,1]	0,55 [0,35; 0,88]	0,012	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	101 (51,3)	3,5 [2,1; 5,2]	197	109 (55,3)	2,1 [1,4; 2,3]	0,69 [0,52; 0,91]	0,010	0,571 (0 %)
Carboplatin	68	42 (61,8)	2,1 [0,8; 3,6]	54	34 (63,0)	1,4 [0,8; 2,1]	0,81 [0,50; 1,31]	0,392	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	8 (42,1)	3,4 [1,4; -]	19	14 (73,7)	0,8 [0,7; 2,0]	0,36 [0,13; 0,98]	0,046	0,167 (40,81 %)
Adjuvant	12	4 (33,3)	10,3 [0,9; -]	27	15 (55,6)	2,1 [1,4; 6,2]	0,23 [0,05; 1,07]	0,061	
Erstlinientherapie	180	107 (59,4)	2,1 [1,7; 3,6]	151	85 (56,3)	2,1 [1,4; 2,2]	0,84 [0,63; 1,13]	0,254	
Zweitlinientherapie	55	24 (43,6)	3,4 [1,4; 17,6]	54	30 (55,6)	1,8 [1,0; 4,9]	0,67 [0,37; 1,22]	0,189	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	42 (51,2)	3,7 [1,9; 7,0]	86	48 (55,8)	1,8 [1,4; 2,3]	0,64 [0,41; 1,01]	0,055	0,285 (20,34 %)
Paclitaxel	93	50 (53,8)	2,8 [1,7; 6,3]	84	55 (65,5)	1,8 [1,4; 2,1]	0,56 [0,37; 0,85]	0,006	
Docetaxel	91	51 (56,0)	2,6 [1,4; 5,0]	83	42 (50,6)	2,1 [1,4; 4,9]	0,91 [0,58; 1,42]	0,677	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	85 (55,6)	2,1 [1,4; 3,5]	139	81 (58,3)	1,9 [1,4; 2,1]	0,81 [0,59; 1,12]	0,208	0,398 (0 %)
Ja	113	58 (51,3)	3,7 [2,1; 5,2]	114	64 (56,1)	2,1 [1,4; 2,3]	0,66 [0,45; 0,96]	0,028	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert ≥10 g/dl vs. <10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; VAS: Visuelle Analogskala.</p>									

Die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weisen ein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf die Art der Vortherapie in der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 auf (Tabelle 4-66). Von einer Effektmodifikation aufgrund dieses vereinzelt Ergebnisses wird nicht ausgegangen.

Sowohl für die Auswertung „Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)“ als auch „Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten“ zeigt sich insgesamt, dass die Effektschätzer eine ähnliche Größenordnung besitzen und in die gleich Richtung zeigen. Der Vorteil von Pembrolizumab ist konsistent zu beobachten. Es liegen keine Effektmodifikationen vor, weshalb die Ergebnisse auf die gesamte Studienpopulation angewendet werden können.

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert, werden für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ebenfalls Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre, Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1/2), Geografischer Region (EU vs. Nicht-EU und Ostasien vs. Nicht-Ostasien), Hämoglobinwert (≥10 g/dl vs. <10 g/dl), Vorliegen von Lebermetastasen (Nein vs. Ja), Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (≥3 Monate vs. <3 Monate), Anzahl der Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3-4), Ausprägung der PD-L1 Expression (PD-L1 CPS <1 % vs. CPS ≥1 %; CPS <10 % vs. CPS ≥10 %), Platin-basierte Vortherapie (Cisplatin vs. Carboplatin), Art der Vortherapie (Neoadjuvant vs. Adjuvant vs. Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie), Chemotherapie nach Ermessen des Arztes (Vinflunin vs. Paclitaxel vs. Docetaxel) und Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten (Nein vs. Ja) dargestellt.

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 SOC und Spezifische unerwünschte Ereignisse berichtet, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf einzelne unerwünschte Ereignisse übertragbar sind.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	103	96 (93,2)	0,9 [0,4; 1,6]	118	116 (98,3)	0,4 [0,3; 0,6]	0,48 [0,36; 0,65]	<0,001	0,200 (39,02 %)
≥65	163	153 (93,9)	2,1 [1,6; 2,6]	137	135 (98,5)	0,4 [0,3; 0,6]	0,37 [0,29; 0,48]	<0,001	
Geschlecht									
Männlich	198	186 (93,9)	1,7 [1,1; 2,3]	192	189 (98,4)	0,4 [0,3; 0,6]	0,41 [0,33; 0,52]	<0,001	0,971 (0 %)
Weiblich	68	63 (92,6)	1,6 [0,7; 2,4]	63	62 (98,4)	0,4 [0,3; 0,7]	0,41 [0,27; 0,63]	<0,001	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	114 (95,8)	2,1 [1,1; 2,7]	100	98 (98,0)	0,4 [0,3; 0,4]	0,34 [0,25; 0,47]	<0,001	0,139 (54,33 %)
≥1	142	131 (92,3)	1,3 [0,9; 1,9]	151	149 (98,7)	0,4 [0,3; 0,6]	0,47 [0,36; 0,60]	<0,001	
Geografische Region: EU									
EU	104	99 (95,2)	1,1 [0,6; 1,7]	112	112 (100)	0,3 [0,3; 0,4]	0,43 [0,31; 0,58]	<0,001	0,551 (0 %)
Nicht-EU	162	150 (92,6)	2,1 [1,6; 2,6]	143	139 (97,2)	0,4 [0,4; 0,7]	0,38 [0,29; 0,49]	<0,001	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	52 (89,7)	2,5 [1,1; 3,1]	48	48 (100)	0,5 [0,3; 0,7]	0,27 [0,17; 0,44]	<0,001	0,056 (72,62 %)
Nicht-Ostasien	208	197 (94,7)	1,4 [1,0; 1,9]	207	203 (98,1)	0,4 [0,3; 0,4]	0,46 [0,37; 0,57]	<0,001	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	205 (94,5)	1,7 [1,1; 2,3]	210	208 (99,0)	0,4 [0,3; 0,4]	0,38 [0,30; 0,47]	<0,001	0,119 (58,90 %)
<10 g/dl	43	39 (90,7)	0,9 [0,4; 1,7]	41	39 (95,1)	0,7 [0,3; 0,9]	0,57 [0,35; 0,93]	0,024	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	166 (94,3)	1,9 [1,1; 2,4]	168	165 (98,2)	0,4 [0,3; 0,6]	0,40 [0,31; 0,51]	<0,001	0,810 (0 %)
Ja	90	83 (92,2)	1,1 [0,9; 1,9]	87	86 (98,9)	0,4 [0,3; 0,6]	0,42 [0,30; 0,58]	<0,001	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	156 (95,1)	1,7 [1,1; 2,3]	157	155 (98,7)	0,4 [0,3; 0,6]	0,41 [0,32; 0,53]	<0,001	0,806 (0 %)
<3 Monate	102	93 (91,2)	1,6 [0,9; 2,3]	98	96 (98,0)	0,4 [0,3; 0,6]	0,43 [0,31; 0,60]	<0,001	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	53 (98,1)	2,2 [0,6; 3,0]	43	42 (97,7)	0,4 [0,3; 0,6]	0,39 [0,25; 0,62]	<0,001	0,954 (0 %)
1	95	91 (95,8)	2,1 [1,1; 2,6]	90	89 (98,9)	0,3 [0,3; 0,6]	0,39 [0,28; 0,55]	<0,001	
2	65	58 (89,2)	1,1 [0,7; 2,1]	76	75 (98,7)	0,4 [0,3; 0,6]	0,42 [0,29; 0,62]	<0,001	
3-4	45	41 (91,1)	1,1 [0,6; 1,9]	41	40 (97,6)	0,6 [0,3; 0,7]	0,46 [0,28; 0,75]	0,002	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	143 (95,3)	1,6 [0,9; 2,0]	142	139 (97,9)	0,4 [0,3; 0,6]	0,42 [0,32; 0,55]	<0,001	0,448 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	97 (90,7)	2,0 [1,0; 3,0]	108	107 (99,1)	0,4 [0,3; 0,6]	0,36 [0,26; 0,50]	<0,001	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	173 (93,5)	1,1 [0,9; 2,0]	166	164 (98,8)	0,4 [0,3; 0,6]	0,41 [0,32; 0,52]	<0,001	0,725 (0 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	66 (93,0)	2,1 [1,1; 3,0]	83	81 (97,6)	0,4 [0,3; 0,6]	0,38 [0,26; 0,55]	<0,001	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	183 (92,9)	1,7 [1,1; 2,4]	199	195 (98,0)	0,4 [0,3; 0,6]	0,41 [0,33; 0,52]	<0,001	0,930 (0 %)
Carboplatin	68	66 (97,1)	1,1 [0,7; 2,0]	54	54 (100)	0,3 [0,1; 0,4]	0,41 [0,27; 0,62]	<0,001	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	18 (94,7)	3,0 [0,3; 3,1]	19	18 (94,7)	0,3 [0,1; 0,7]	0,52 [0,24; 1,14]	0,104	0,609 (0 %)
Adjuvant	12	12 (100)	2,3 [0,1; 5,0]	27	26 (96,3)	0,6 [0,3; 1,1]	0,63 [0,27; 1,48]	0,287	
Erstlinientherapie	180	170 (94,4)	1,6 [1,1; 2,1]	151	150 (99,3)	0,4 [0,3; 0,4]	0,37 [0,29; 0,48]	<0,001	
Zweitlinientherapie	55	49 (89,1)	1,1 [0,4; 2,7]	56	55 (98,2)	0,4 [0,3; 0,6]	0,39 [0,25; 0,61]	<0,001	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	77 (93,9)	1,1 [0,7; 1,9]	87	87 (100)	0,4 [0,1; 0,6]	0,39 [0,27; 0,56]	<0,001	0,458 (0 %)
Paclitaxel	93	91 (97,8)	1,6 [0,9; 2,1]	85	83 (97,6)	0,3 [0,3; 0,7]	0,46 [0,33; 0,65]	<0,001	
Docetaxel	91	81 (89,0)	2,4 [1,1; 3,0]	83	81 (97,6)	0,4 [0,3; 0,6]	0,34 [0,23; 0,49]	<0,001	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	142 (92,8)	2,1 [1,1; 2,6]	140	136 (97,1)	0,4 [0,3; 0,6]	0,37 [0,28; 0,48]	<0,001	0,391 (0 %)
Ja	113	107 (94,7)	1,1 [0,7; 1,7]	115	115 (100)	0,4 [0,3; 0,6]	0,44 [0,32; 0,59]	<0,001	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥10 g/dl vs. <10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate)</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>APaT: All Patients as Treated; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse gesamt weisen allesamt kein signifikantes Ergebnis auf (Tabelle 4-65). Eine Effektmodifikation wird daher ausgeschlossen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	103	34 (33,0)	69,6 [49,4; -]	118	44 (37,3)	Not reached [-; -]	0,62 [0,38; 1,00]	0,049	0,602 (0 %)
≥65	163	74 (45,4)	35,4 [31,1; 77,0]	137	60 (43,8)	Not reached [17,1; -]	0,73 [0,51; 1,04]	0,078	
Geschlecht									
Männlich	198	85 (42,9)	49,4 [32,0; 69,6]	192	74 (38,5)	Not reached [24,6; -]	0,83 [0,60; 1,15]	0,257	0,022 (80,89 %)
Weiblich	68	23 (33,8)	87,1 [35,0; -]	63	30 (47,6)	22,4 [7,0; -]	0,36 [0,19; 0,68]	0,002	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	47 (39,5)	68,6 [43,6; -]	100	32 (32,0)	Not reached [-; -]	0,88 [0,55; 1,43]	0,612	0,225 (32,22 %)
≥1	142	59 (41,5)	35,4 [23,3; 89,0]	151	69 (45,7)	22,1 [12,0; -]	0,61 [0,42; 0,88]	0,008	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geografische Region: EU									
EU	104	40 (38,5)	68,6 [33,7; -]	112	52 (46,4)	24,6 [12,0; -]	0,63 [0,41; 0,98]	0,042	0,507 (0 %)
Nicht-EU	162	68 (42,0)	43,6 [33,7; 77,0]	143	52 (36,4)	Not reached [-; -]	0,77 [0,53; 1,12]	0,177	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	24 (41,4)	33,9 [25,7; -]	48	13 (27,1)	Not reached [-; -]	1,18 [0,59; 2,35]	0,638	0,099 (63,29 %)
Nicht-Ostasien	208	84 (40,4)	60,0 [35,4; 89,0]	207	91 (44,0)	Not reached [17,9; -]	0,62 [0,46; 0,85]	0,003	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	82 (37,8)	60,0 [35,4; -]	210	84 (40,0)	Not reached [24,6; -]	0,63 [0,46; 0,86]	0,004	0,109 (61,04 %)
<10 g/dl	43	23 (53,5)	15,4 [5,6; 89,0]	41	18 (43,9)	20,9 [11,9; -]	1,13 [0,59; 2,14]	0,718	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	67 (38,1)	69,6 [46,3; -]	168	57 (33,9)	Not reached [-; -]	0,81 [0,56; 1,17]	0,258	0,231 (30,19 %)
Ja	90	41 (45,6)	34,0 [17,4; 68,6]	87	47 (54,0)	10,3 [3,7; -]	0,57 [0,37; 0,89]	0,012	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	69 (42,1)	53,7 [33,7; 89,0]	157	61 (38,9)	Not reached [24,6; -]	0,80 [0,56; 1,15]	0,225	0,364 (0 %)
<3 Monate	102	39 (38,2)	69,6 [33,7; -]	98	43 (43,9)	Not reached [10,3; -]	0,61 [0,39; 0,96]	0,034	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	17 (31,5)	Not reached [49,1; -]	43	9 (20,9)	Not reached [-; -]	1,17 [0,52; 2,66]	0,706	0,438 (0 %)
1	95	42 (44,2)	54,4 [33,7; 87,1]	90	36 (40,0)	Not reached [17,9; -]	0,73 [0,45; 1,19]	0,205	
2	65	24 (36,9)	Not reached [23,3; -]	76	32 (42,1)	Not reached [10,3; -]	0,70 [0,40; 1,22]	0,205	
3-4	45	21 (46,7)	22,9 [11,6; 89,0]	41	24 (58,5)	5,3 [1,3; -]	0,49 [0,26; 0,93]	0,028	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	62 (41,3)	54,4 [28,3; -]	142	59 (41,5)	Not reached [20,9; -]	0,72 [0,50; 1,05]	0,092	0,651 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	42 (39,3)	60,0 [35,4; -]	108	42 (38,9)	Not reached [18,4; -]	0,63 [0,40; 1,00]	0,049	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	75 (40,5)	53,7 [33,7; -]	166	68 (41,0)	Not reached [20,9; -]	0,75 [0,54; 1,06]	0,102	0,386 (0 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	28 (39,4)	68,6 [43,6; 77,0]	83	33 (39,8)	Not reached [13,3; -]	0,56 [0,32; 0,99]	0,047	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	77 (39,1)	60,0 [35,0; -]	199	79 (39,7)	Not reached [22,4; -]	0,73 [0,53; 1,01]	0,059	0,324 (0 %)
Carboplatin	68	31 (45,6)	35,4 [32,0; 87,1]	54	25 (46,3)	Not reached [7,3; -]	0,52 [0,29; 0,95]	0,032	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	9 (47,4)	46,3 [7,6; -]	19	9 (47,4)	18,1 [1,3; -]	0,50 [0,17; 1,51]	0,218	0,697 (0 %)
Adjuvant	12	5 (41,7)	Not reached [6,6; -]	27	10 (37,0)	Not reached [2,1; -]	0,47 [0,12; 1,85]	0,279	
Erstlinientherapie	180	75 (41,7)	53,7 [33,9; 77,0]	151	64 (42,4)	Not reached [20,9; -]	0,60 [0,42; 0,86]	0,005	
Zweitlinientherapie	55	19 (34,5)	Not reached [22,0; -]	56	20 (35,7)	Not reached [12,6; -]	0,88 [0,46; 1,68]	0,701	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	35 (42,7)	87,1 [26,1; -]	87	49 (56,3)	13,1 [3,9; -]	0,56 [0,35; 0,90]	0,015	0,343 (6,45 %)
Paclitaxel	93	38 (40,9)	46,3 [33,7; -]	85	30 (35,3)	Not reached [-; -]	0,77 [0,46; 1,29]	0,318	
Docetaxel	91	35 (38,5)	60,0 [26,6; -]	83	25 (30,1)	Not reached [-; -]	0,95 [0,55; 1,62]	0,844	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	61 (39,9)	49,1 [33,9; 77,0]	140	44 (31,4)	Not reached [-; -]	0,88 [0,58; 1,32]	0,521	0,162 (48,94 %)
Ja	113	47 (41,6)	87,1 [33,7; -]	115	60 (52,2)	17,9 [8,6; -]	0,58 [0,39; 0,87]	0,009	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>APaT: All Patients as Treated; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse weisen ein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf das Geschlecht auf (Tabelle 4-66). Von einer Effektmodifikation aufgrund dieses vereinzeltten Ergebnisses wird nicht ausgegangen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	103	49 (47,6)	26,0 [14,9; -]	118	69 (58,5)	5,3 [3,0; 14,7]	0,51 [0,35; 0,76]	<0,001	0,314 (1,25 %)
≥65	163	96 (58,9)	25,4 [16,7; 34,0]	137	94 (68,6)	3,1 [1,4; 5,1]	0,40 [0,29; 0,54]	<0,001	
Geschlecht									
Männlich	198	112 (56,6)	23,3 [16,7; 31,1]	192	120 (62,5)	4,6 [3,0; 8,6]	0,50 [0,38; 0,66]	<0,001	0,104 (62,16 %)
Weiblich	68	33 (48,5)	35,0 [12,4; -]	63	43 (68,3)	3,6 [1,1; 8,1]	0,30 [0,18; 0,52]	<0,001	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	61 (51,3)	34,0 [26,1; 60,0]	100	62 (62,0)	3,6 [1,3; 9,1]	0,41 [0,28; 0,60]	<0,001	0,400 (0 %)
≥1	142	83 (58,5)	16,7 [10,0; 23,3]	151	97 (64,2)	4,1 [3,0; 8,1]	0,51 [0,37; 0,69]	<0,001	
Geografische Region: EU									
EU	104	55 (52,9)	26,1 [17,4; 54,4]	112	62 (55,4)	7,3 [4,0; -]	0,61 [0,41; 0,90]	0,013	0,035 (77,56 %)
Nicht-EU	162	90 (55,6)	23,3 [14,1; 35,4]	143	101 (70,6)	2,1 [1,1; 4,3]	0,35 [0,26; 0,48]	<0,001	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	29 (50,0)	22,7 [10,9; 69,6]	48	38 (79,2)	1,1 [1,0; 2,1]	0,26 [0,15; 0,47]	<0,001	0,038 (76,81 %)
Nicht-Ostasien	208	116 (55,8)	26,1 [19,0; 35,0]	207	125 (60,4)	5,1 [3,1; 9,6]	0,51 [0,39; 0,67]	<0,001	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	116 (53,5)	27,1 [22,1; 35,4]	210	130 (61,9)	4,3 [3,0; 9,6]	0,44 [0,33; 0,57]	<0,001	0,350 (0 %)
<10 g/dl	43	27 (62,8)	6,4 [3,0; 36,6]	41	29 (70,7)	2,4 [1,1; 6,0]	0,59 [0,33; 1,02]	0,060	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	89 (50,6)	34,0 [26,0; 52,3]	168	104 (61,9)	4,1 [3,0; 10,0]	0,41 [0,30; 0,56]	<0,001	0,325 (0 %)
Ja	90	56 (62,2)	9,7 [5,7; 21,0]	87	59 (67,8)	3,1 [1,1; 6,1]	0,53 [0,36; 0,77]	0,001	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	85 (51,8)	31,1 [20,1; 49,1]	157	94 (59,9)	7,1 [3,1; 12,0]	0,50 [0,37; 0,69]	<0,001	0,381 (0 %)
<3 Monate	102	60 (58,8)	22,7 [12,4; 33,7]	98	69 (70,4)	1,9 [1,1; 4,1]	0,40 [0,28; 0,59]	<0,001	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	24 (44,4)	52,3 [28,0; -]	43	23 (53,5)	9,7 [1,3; -]	0,45 [0,25; 0,82]	0,010	0,980 (0 %)
1	95	52 (54,7)	33,9 [19,0; 43,6]	90	55 (61,1)	3,1 [2,1; 14,7]	0,42 [0,28; 0,65]	<0,001	
2	65	36 (55,4)	16,4 [7,6; 26,0]	76	50 (65,8)	3,6 [1,6; 7,1]	0,46 [0,28; 0,74]	0,002	
3-4	45	30 (66,7)	9,1 [5,0; 21,0]	41	30 (73,2)	1,4 [1,0; 6,0]	0,49 [0,28; 0,86]	0,013	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	85 (56,7)	23,3 [14,1; 34,0]	142	90 (63,4)	4,1 [2,1; 8,0]	0,47 [0,34; 0,65]	<0,001	0,546 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	57 (53,3)	31,1 [17,4; 52,3]	108	70 (64,8)	4,1 [1,4; 9,6]	0,40 [0,27; 0,59]	<0,001	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	100 (54,1)	26,1 [19,0; 34,0]	166	103 (62,0)	4,1 [2,1; 9,1]	0,49 [0,37; 0,66]	<0,001	0,253 (23,57 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	41 (57,7)	22,0 [11,3; 52,3]	83	57 (68,7)	3,1 [1,1; 5,3]	0,36 [0,22; 0,57]	<0,001	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	104 (52,8)	24,6 [17,4; 36,1]	199	124 (62,3)	4,0 [1,9; 8,1]	0,46 [0,35; 0,61]	<0,001	0,806 (0 %)
Carboplatin	68	41 (60,3)	33,7 [8,7; 35,4]	54	37 (68,5)	5,1 [2,1; 10,1]	0,50 [0,30; 0,83]	0,007	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	11 (57,9)	20,1 [7,6; 52,3]	19	13 (68,4)	1,3 [0,6; -]	0,32 [0,12; 0,82]	0,018	0,475 (0 %)
Adjuvant	12	5 (41,7)	Not reached [3,1; -]	27	18 (66,7)	7,3 [0,9; 10,0]	0,24 [0,06; 0,88]	0,031	
Erstlinientherapie	180	104 (57,8)	25,4 [16,1; 34,0]	151	100 (66,2)	4,1 [2,1; 8,0]	0,41 [0,30; 0,55]	<0,001	
Zweitlinientherapie	55	25 (45,5)	34,7 [10,7; -]	56	30 (53,6)	6,1 [2,1; -]	0,59 [0,34; 1,01]	0,056	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	46 (56,1)	25,4 [9,0; 39,1]	87	59 (67,8)	3,3 [1,4; 6,0]	0,52 [0,34; 0,78]	0,002	0,055 (65,43 %)
Paclitaxel	93	56 (60,2)	26,0 [16,7; 34,0]	85	48 (56,5)	10,3 [3,6; 17,1]	0,54 [0,35; 0,83]	0,005	
Docetaxel	91	43 (47,3)	34,7 [14,9; 72,1]	83	56 (67,5)	1,6 [1,1; 4,3]	0,27 [0,17; 0,43]	<0,001	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	85 (55,6)	23,3 [16,7; 34,0]	140	93 (66,4)	3,0 [1,3; 8,0]	0,38 [0,27; 0,52]	<0,001	0,145 (52,93 %)
Ja	113	60 (53,1)	27,0 [16,4; 40,6]	115	70 (60,9)	4,6 [3,1; 10,1]	0,54 [0,38; 0,79]	0,001	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate)</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>APaT: All Patients as Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) weisen ein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf die geografische Region (EU vs. Nicht-EU und Ostasien vs. Nicht-Ostasien) auf (Tabelle 4-67). Von einer Effektmodifikation aufgrund dieses vereinzelt Ergebnisses wird nicht ausgegangen.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
<65	103	6 (5,8)	Not reached [-; -]	118	18 (15,3)	Not reached [-; -]	0,30 [0,12; 0,79]	0,014	0,126 (57,28 %)
≥ 65	163	20 (12,3)	Not reached [92,4; -]	137	15 (10,9)	Not reached [34,6; -]	0,78 [0,37; 1,62]	0,499	
Geschlecht									
Männlich	198	18 (9,1)	Not reached [-; -]	192	26 (13,5)	Not reached [-; -]	0,46 [0,24; 0,88]	0,020	0,634 (0 %)
Weiblich	68	8 (11,8)	Not reached [92,4; -]	63	7 (11,1)	Not reached [-; -]	0,64 [0,19; 2,11]	0,464	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1/2)									
0	119	10 (8,4)	Not reached [-; -]	100	10 (10,0)	Not reached [-; -]	0,67 [0,26; 1,73]	0,412	0,390 (0 %)
≥1	142	16 (11,3)	Not reached [92,4; -]	151	23 (15,2)	Not reached [34,6; -]	0,40 [0,20; 0,81]	0,011	
Geografische Region: EU									
EU	104	10 (9,6)	Not reached [-; -]	112	14 (12,5)	Not reached [34,6; -]	0,42 [0,17; 1,07]	0,070	0,708 (0 %)
Nicht-EU	162	16 (9,9)	Not reached [92,4; -]	143	19 (13,3)	Not reached [-; -]	0,53 [0,26; 1,06]	0,071	
Geografische Region: Ostasien									
Ostasien	58	9 (15,5)	Not reached [-; -]	48	7 (14,6)	Not reached [-; -]	1,16 [0,40; 3,37]	0,792	0,112 (60,30 %)
Nicht-Ostasien	208	17 (8,2)	Not reached [-; -]	207	26 (12,6)	Not reached [-; -]	0,41 [0,21; 0,82]	0,011	
Hämoglobinwert zu Baseline									
≥10 g/dl	217	18 (8,3)	Not reached [-; -]	210	28 (13,3)	Not reached [-; -]	0,39 [0,20; 0,74]	0,004	0,092 (64,81 %)
<10 g/dl	43	8 (18,6)	Not reached [-; -]	41	5 (12,2)	Not reached [24,1; -]	1,20 [0,38; 3,81]	0,755	
Vorliegen von Lebermetastasen									
Nein	176	12 (6,8)	Not reached [-; -]	168	24 (14,3)	Not reached [-; -]	0,29 [0,13; 0,61]	0,001	0,015 (83,21 %)
Ja	90	14 (15,6)	Not reached [72,1; -]	87	9 (10,3)	Not reached [-; -]	1,20 [0,50; 2,87]	0,676	
Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie									
≥3 Monate	164	15 (9,1)	Not reached [92,4; -]	157	22 (14,0)	Not reached [-; -]	0,39 [0,18; 0,82]	0,013	0,135 (55,21 %)
<3 Monate	102	11 (10,8)	Not reached [-; -]	98	11 (11,2)	Not reached [-; -]	0,92 [0,39; 2,15]	0,842	
Anzahl Risikofaktoren									
0	54	2 (3,7)	Not reached [-; -]	43	6 (14,0)	Not reached [-; -]	0,20 [0,04; 1,02]	0,053	0,109 (50,42 %)
1	95	9 (9,5)	Not reached [92,4; -]	90	14 (15,6)	Not reached [34,6; -]	0,27 [0,10; 0,74]	0,011	
2	65	6 (9,2)	Not reached [-; -]	76	5 (6,6)	Not reached [-; -]	1,40 [0,41; 4,79]	0,594	
3-4	45	9 (20,0)	Not reached [-; -]	41	8 (19,5)	Not reached [24,1; -]	0,78 [0,28; 2,19]	0,636	
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)									
PD-L1 CPS <1 %	150	13 (8,7)	Not reached [92,4; -]	142	16 (11,3)	Not reached [34,6; -]	0,60 [0,27; 1,33]	0,212	0,478 (0 %)
PD-L1 CPS ≥1 %	107	11 (10,3)	Not reached [-; -]	108	17 (15,7)	Not reached [-; -]	0,40 [0,17; 0,92]	0,031	

Studie: KEYNOTE 045 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest (I ²)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)									
PD-L1 CPS <10 %	185	16 (8,6)	Not reached [92,4; -]	166	17 (10,2)	Not reached [-; -]	0,58 [0,27; 1,23]	0,156	0,668 (0 %)
PD-L1 CPS ≥10 %	71	8 (11,3)	Not reached [-; -]	83	16 (19,3)	Not reached [24,1; -]	0,45 [0,18; 1,10]	0,080	
Platin-basierte Vortherapie									
Cisplatin	197	18 (9,1)	Not reached [-; -]	199	24 (12,1)	Not reached [-; -]	0,54 [0,28; 1,04]	0,064	0,895 (0 %)
Carboplatin	68	8 (11,8)	Not reached [92,4; -]	54	9 (16,7)	Not reached [34,6; -]	0,50 [0,17; 1,44]	0,198	
Art der Vortherapie									
Neoadjuvant	19	2 (10,5)	Not reached [47,6; -]	19	3 (15,8)	Not reached [9,7; -]	0,38 [0,06; 2,46]	0,313	0,933 (0 %)
Adjuvant	12	2 (16,7)	Not reached [69,0; -]	27	4 (14,8)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
Erstlinientherapie	180	18 (10,0)	Not reached [-; -]	151	19 (12,6)	Not reached [-; -]	0,55 [0,27; 1,10]	0,090	
Zweitlinientherapie	55	4 (7,3)	Not reached [-; -]	56	7 (12,5)	Not reached [21,4; -]	0,47 [0,14; 1,66]	0,244	
Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)									
Vinflunin	82	7 (8,5)	Not reached [92,4; -]	87	13 (14,9)	Not reached [34,6; -]	0,31 [0,11; 0,91]	0,033	0,467 (0 %)
Paclitaxel	93	10 (10,8)	Not reached [-; -]	85	10 (11,8)	Not reached [-; -]	0,77 [0,30; 1,97]	0,584	
Docetaxel	91	9 (9,9)	Not reached [-; -]	83	10 (12,0)	Not reached [-; -]	0,55 [0,21; 1,41]	0,213	
Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten									
Nein	153	15 (9,8)	Not reached [-; -]	140	20 (14,3)	Not reached [-; -]	0,53 [0,27; 1,07]	0,076	0,876 (0 %)
Ja	113	11 (9,7)	Not reached [92,4; -]	115	13 (11,3)	Not reached [34,6; -]	0,49 [0,19; 1,24]	0,131	
<p>a: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥10 g/dl vs. <10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate)</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)</p> <p>APaT: All Patients as Treated; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice.</p>									

Die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für den Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse weisen ein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf das Vorliegen von Lebermetastasen (Nein vs. Ja) auf (Tabelle 4-68). Von einer Effektmodifikation aufgrund dieses vereinzelt Ergebnisses wird nicht ausgegangen.

Sowohl für die Auswertung „Therapie nach Ermessen des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)“ als auch „Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC Antworten“ zeigt sich insgesamt, dass die Effektschätzer eine ähnliche Größenordnung besitzen und in die gleiche Richtung zeigen. Der Vorteil von Pembrolizumab ist konsistent zu beobachten. Es liegen keine Effektmodifikationen vor, weshalb die Ergebnisse auf die gesamte Studienpopulation angewendet werden können.

Gesamtschau

In der Gesamtschau der Subgruppenanalysen zeigen sich nur vereinzelt signifikante Interaktionstests. Da diese isoliert für einzelne Merkmale oder Subdomänen der Fragebögen aufgetreten sind, ist eine Effektmodifikation durch die zugrunde gelegten Subgruppenmerkmale unwahrscheinlich. Einzelne signifikante Testergebnisse können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten. Sofern keine endpunktübergreifende Häufung an signifikanten Testergebnissen auftreten, kann daher nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden.

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.

Die Nutzenbewertung einer Pembrolizumab-Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen basiert auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt: 18.01.2017). Sie ist die zulassungsbelegende Studie, die randomisiert, kontrolliert und methodisch hochwertig durchgeführt wurde.

Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer Vergleichstherapie unter Verwendung von Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin. Damit stellt sie eine direkt vergleichende Studie u. a. mit der vom G-BA benannten zVT Vinflunin dar. Nachdem die Anzahl der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Therapie des Urothelkarzinoms generell sehr limitiert ist, kommen Paclitaxel und Docetaxel trotz fehlender Zulassung in Deutschland für die Behandlung des Urothelkarzinoms in der klinischen Praxis zum Einsatz. Insgesamt umfasst der Vergleichsarm in der Studie KEYNOTE 045 somit Therapieoptionen, die der Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen.

Im Hinblick auf die Datenauswertung der Studie KEYNOTE 045 konnte in keiner Endpunktebene ein systematischer Unterschied zwischen den drei Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel statistisch nachgewiesen werden. Infolgedessen werden zur besseren Abbildung der Versorgungsrealität unter Berücksichtigung des internationalen Charakters der Gesamtstudie KEYNOTE 045 stets die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet und interpretiert. Die Gesamtstudienresultate sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 4-69 dargestellt.

Tabelle 4-69: Übersicht über die Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte der Studie KEYNOTE 045 (Datenschnitt 18.01.2017)

Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben^f	270	170 (63,0)	10,3 [8,0; 12,3]	272	196 (72,1)	7,4 [6,3; 8,1]	0,70 [0,57; 0,86]	<0,001
Krankheitssymptomatik^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	266	181 (68,0)	1,4 [0,8; 1,9]	253	168 (66,4)	1,3 [0,8; 1,4]	0,82 [0,66; 1,02]	0,075
Übelkeit und Erbrechen	266	107 (40,2)	7,3 [4,8; 11,8]	253	103 (40,7)	3,6 [3,0; 6,2]	0,74 [0,56; 0,98]	0,035
Schmerzen	266	142 (53,4)	2,1 [1,7; 4,5]	253	133 (52,6)	2,1 [1,6; 3,0]	0,85 [0,67; 1,08]	0,191
Dyspnoe	266	119 (44,7)	5,9 [4,8; 7,7]	253	119 (47,0)	2,3 [2,1; 4,4]	0,64 [0,49; 0,84]	0,001
Schlaflosigkeit	266	110 (41,4)	6,0 [3,5; -]	253	109 (43,1)	3,5 [2,1; 4,6]	0,73 [0,56; 0,96]	0,025
Appetitverlust	266	120 (45,1)	6,0 [3,6; 9,3]	253	130 (51,4)	2,3 [2,1; 3,3]	0,64 [0,50; 0,83]	<0,001
Verstopfung	266	109 (41,0)	7,4 [4,4; -]	253	104 (41,1)	3,4 [2,1; 7,9]	0,73 [0,55; 0,97]	0,030
Diarrhö	266	80 (30,1)	23,5 [9,3; -]	253	89 (35,2)	4,9 [3,5; 10,8]	0,60 [0,44; 0,83]	0,002
Finanzielle Schwierigkeiten	266	75 (28,2)	Not reached [9,3; -]	253	75 (29,6)	9,0 [5,2; -]	0,70 [0,50; 0,98]	0,039

Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^f								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	266	140 (52,6)	3,5 [2,1; 4,9]	253	131 (51,8)	2,3 [1,9; 3,0]	0,72 [0,56; 0,92]	0,009
Körperliche Funktion	266	149 (56,0)	2,8 [2,1; 3,9]	253	146 (57,7)	2,1 [1,4; 3,0]	0,73 [0,58; 0,93]	0,010
Rollenfunktion	266	151 (56,8)	2,1 [2,1; 4,4]	253	157 (62,1)	1,4 [1,4; 1,5]	0,66 [0,52; 0,83]	<0,001
Emotionale Funktion	266	100 (37,6)	7,8 [6,2; -]	253	110 (43,5)	3,7 [2,5; 5,7]	0,59 [0,44; 0,78]	<0,001
Kognitive Funktion	266	135 (50,8)	4,8 [3,4; 6,2]	253	129 (51,0)	2,1 [2,1; 2,4]	0,73 [0,57; 0,94]	0,014
Soziale Funktion	266	145 (54,5)	3,5 [2,1; 4,8]	253	143 (56,5)	2,1 [1,6; 2,2]	0,69 [0,54; 0,88]	0,002
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	266	129 (48,5)	3,7 [3,4; 6,0]	253	128 (50,6)	2,1 [2,0; 3,0]	0,71 [0,55; 0,91]	0,007
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	266	143 (53,8)	3,4 [2,1; 3,9]	253	145 (57,3)	2,0 [1,4; 2,1]	0,72 [0,57; 0,92]	0,008
Unerwünschte Ereignisse^h								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	266	249 (93,6)	1,7 [1,1; 2,1]	255	251 (98,4)	0,4 [0,3; 0,4]	0,41 [0,34; 0,50]	<0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ⁱ	266	108 (40,6)	53,7 [34,7; 87,1]	255	104 (40,8)	Not reached [22,4; -]	0,70 [0,53; 0,93]	0,014
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	266	145 (54,5)	26,0 [20,1; 34,0]	255	163 (63,9)	4,1 [2,4; 7,1]	0,46 [0,36; 0,58]	<0,001
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	266	26 (9,8)	Not reached [-; -]	255	33 (12,9)	Not reached [-; -]	0,52 [0,30; 0,90]	0,019

Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	54 (20,3)	Not reached [-; -]	255	134 (52,5)	9,7 [6,0; 18,1]	0,25 [0,18; 0,34]	<0,001
Endokrine Erkrankungen	266	31 (11,7)	Not reached [-; -]	255	5 (2,0)	Not reached [-; -]	4,45 [1,71; 11,58]	0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	152 (57,1)	13,0 [10,7; 18,1]	255	175 (68,6)	1,9 [1,0; 3,1]	0,46 [0,36; 0,57]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	158 (59,4)	11,9 [6,1; 18,0]	255	184 (72,2)	3,3 [2,7; 4,7]	0,56 [0,45; 0,70]	<0,001
Untersuchungen	266	79 (29,7)	72,1 [54,1; -]	255	91 (35,7)	Not reached [-; -]	0,54 [0,40; 0,75]	<0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	266	105 (39,5)	45,0 [33,9; 85,4]	255	98 (38,4)	Not reached [19,3; -]	0,71 [0,53; 0,95]	0,019
Erkrankungen des Nervensystems	266	58 (21,8)	Not reached [92,1; -]	255	106 (41,6)	20,9 [13,0; -]	0,35 [0,25; 0,49]	<0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	266	116 (43,6)	27,1 [18,1; 34,1]	255	127 (49,8)	9,1 [6,1; -]	0,58 [0,45; 0,75]	<0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	7 (2,6)	Not reached [-; -]	255	31 (12,2)	Not reached [-; -]	0,17 [0,07; 0,40]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	13 (4,9)	Not reached [102,7; -]	255	33 (12,9)	Not reached [-; -]	0,21 [0,10; 0,43]	<0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse ^j								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	266	25 (9,4)	Not reached [-; -]	255	80 (31,4)	Not reached [-; -]	0,23 [0,14; 0,36]	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	266	21 (7,9)	102,7 [102,7; -]	255	41 (16,1)	Not reached [-; -]	0,25 [0,14; 0,46]	<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	266	22 (8,3)	Not reached [-; -]	255	38 (14,9)	Not reached [-; -]	0,40 [0,23; 0,70]	0,001
Untersuchungen	266	24 (9,0)	Not reached [-; -]	255	45 (17,6)	Not reached [-; -]	0,36 [0,21; 0,61]	<0,001
Erkrankungen des Nervensystems	266	6 (2,3)	Not reached [-; -]	255	18 (7,1)	Not reached [60,6; -]	0,22 [0,08; 0,59]	0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten ⁱ								
Erkrankungen des Nervensystems	266	1 (0,4)	Not reached [-; -]	255	12 (4,7)	Not reached [-; -]	0,07 [0,01; 0,56]	0,012

Studie: KEYNOTE 045 ^b	Pembrolizumab			Chemotherapie ^a			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	266	49 (18,4)	92,4 [87,0; -]	255	19 (7,5)	Not reached [-; -]	1,77 [1,02; 3,06]	0,041
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	266	17 (6,4)	Not reached [-; -]	255	2 (0,8)	Not reached [-; -]	4,88 [1,09; 21,81]	0,038
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	266	16 (6,0)	Not reached [-; -]	255	4 (1,6)	Not reached [-; -]	2,21 [0,70; 6,99]	0,177
<p>a: Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin</p> <p>b: Datenschnitt: 18.01.2017</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten abgeschlossenen Chemotherapie (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate).</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT), mittlere Beobachtungsdauer: 10,4 Monate im Pembrolizumab-Arm, 8,1 Monate im Chemotherapie-Arm.</p> <p>g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>h: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)</p> <p>i: Mittlere Beobachtungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses: 8,6 Monate im Pembrolizumab-Arm, 5,3 Monate im Chemotherapie-Arm.</p> <p>j: Es werden nur Ereignisse nach Systemorganklasse mit signifikanten Effekten gelistet.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (HR=0,70; 95 %-KI: [0,57; 0,86]; $p < 0,001$). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu einer Chemotherapie um 30 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 10,3 Monaten und bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, bei 7,4 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 44,4 % im Pembrolizumab-Arm und 30,2 % im Chemotherapie-Arm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber einer Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,74; 95 %-KI: [0,56; 0,98]; p=0,035
- Dyspnoe: HR=0,64; 95 %-KI: [0,49; 0,84]; p=0,001
- Schlaflosigkeit: HR=0,73; 95 %-KI: [0,56; 0,96]; p=0,025
- Appetitverlust: HR=0,64; 95 %-KI: [0,50; 0,83]; p<0,001
- Verstopfung: HR=0,73; 95 %-KI: [0,55; 0,97]; p=0,030
- Diarrhö: HR=0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,83]; p=0,002
- Finanzielle Schwierigkeiten: HR=0,70; 95 %-KI: [0,50; 0,98]; p=0,039

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,92]; p=0,009
- Körperliche Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; p=0,010
- Rollenfunktion: HR=0,66; 95 %-KI: [0,52; 0,83]; p<0,001
- Emotionale Funktion: HR=0,59; 95 %-KI: [0,44; 0,78]; p<0,001
- Kognitive Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,57; 0,94]; p=0,014
- Soziale Funktion: HR=0,69; 95 %-KI: [0,54; 0,88]; p=0,002

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei den VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p=0,007) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR=0,72; 95 %-KI: [0,57; 0,92]; p=0,008) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Für sämtliche Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt: HR=0,41; 95 %-KI: [0,34; 0,50]; p<0,001
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR=0,70; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; p=0,014
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,58]; p<0,001
- Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignis: HR=0,52; 95 %-KI: [0,30; 0,90]; p=0,019

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen nach SOC zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 - Gesamt: HR=0,25; 95 %-KI: [0,18; 0,34]; p<0,001
 - Schwerwiegende Ereignisse: HR=0,17; 95 %-KI: [0,07; 0,40], p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,23; 95 %-KI: [0,14; 0,36], p<0,001
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Gesamt: HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,57]; p<0,001
 - Schwerwiegende Ereignisse: HR=0,21; 95 %-KI: [0,10; 0,43]; p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,25; 95 %-KI: [0,14; 0,46]; p<0,001
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - Gesamt: HR=0,56; 95 %-KI: [0,45; 0,70]; p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,40; 95 %-KI: [0,23; 0,70]; p=0,001
- Untersuchungen
 - Gesamt: HR=0,54; 95 %-KI: [0,40; 0,75], p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,36; 95 %-KI: [0,21; 0,61], p<0,001
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
 - Gesamt: HR=0,71; 95 %-KI: [0,53; 0,95], p=0,019
- Erkrankungen des Nervensystems
 - Gesamt: HR=0,35, 95 %-KI: [0,25; 0,49], p<0,001
 - Schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR=0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,59], p=0,003
 - Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignis: HR=0,07, 95 %-KI: [0,01; 0,56], p=0,012
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - Gesamt: HR=0,58, 95 %-KI: [0,45; 0,75], p<0,001

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt nach SOC zeigt sich bei Endokrinen Erkrankungen (HR=4,45; 95 %-KI: [1,71; 11,58], p=0,002) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Im Hinblick auf die Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie bei Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gesamt (HR=1,77; 95 %-KI [1,02; 3,06]; p=0,041) und Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (HR=4,88; 95 %-KI [1,09; 21,81]; p=0,038).

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 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
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 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	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 4-73: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
	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 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

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 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
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 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab wird auf Grundlage der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 045 vorgenommen.

Das Ziel der Studie war es, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das Gesamtüberleben, die Objektive Ansprechrate, die Krankheitssymptomatik, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber Chemotherapie nach vorheriger Platin-basierter Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms zu untersuchen. Die herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer Vergleichstherapie unter Verwendung von Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin. Damit stellt sie eine direkt vergleichende Studie u. a. mit der vom G-BA benannten zVT Vinflunin dar. Nachdem die Anzahl der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Therapie des Urothelkarzinoms generell sehr limitiert ist, kommen Paclitaxel und Docetaxel trotz fehlender Zulassung in Deutschland für die Behandlung des Urothelkarzinoms in der klinischen Praxis zum Einsatz. Insgesamt umfasst der Vergleichsarm in der Studie KEYNOTE 045 somit Therapieoptionen, die der Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen.

Im Hinblick auf die Datenauswertung der Studie KEYNOTE 045 konnte in keiner Endpunktebene ein systematischer Unterschied zwischen den drei Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel statistisch nachgewiesen werden. Durch dieses homogene Bild des Therapieeffekts von Pembrolizumab wird eine Übertragbarkeit der Gesamtstudienresultate auf die deutsche Versorgungsrealität und somit zweckmäßige Vergleichstherapie datenseitig untermauert.

Gemäß der VerFO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 045 der Evidenzstufe Ib (46). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf

Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse ist, bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign und die potenziell informative Zensierung, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 045 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

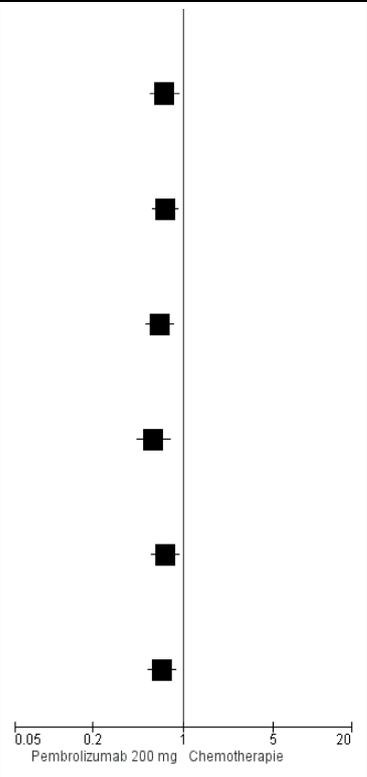
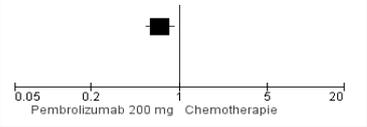
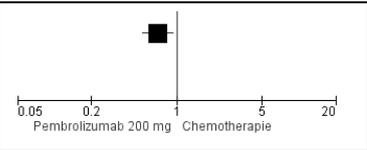
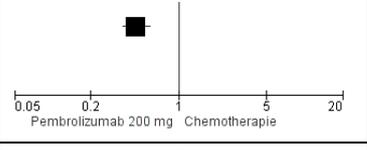
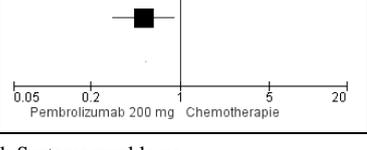
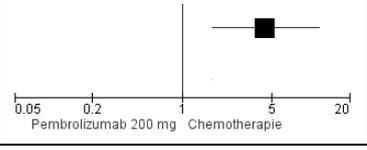
- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1) der Studie KEYNOTE 045 lässt sich wie in Tabelle 4-79 dargestellt das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie auf Endpunktebene feststellen.

Tabelle 4-79: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,70 [0,57; 0,86] p<0,001 Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 44,4 % vs. 30,2 %	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Übelkeit und Erbrechen: Hazard Ratio 0,74 [0,56; 0,98] p=0,035 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Dyspnoe: Hazard Ratio 0,64 [0,49; 0,84] p=0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Schlaflosigkeit: Hazard Ratio 0,73 [0,56; 0,96] p=0,025 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Appetitverlust: Hazard Ratio 0,64 [0,50; 0,83] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Verstopfung: Hazard Ratio 0,73 [0,55; 0,97] p=0,030 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Diarrhö: Hazard Ratio 0,60 [0,44; 0,83] p=0,002	Beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Globaler Gesundheitsstatus/LQ: Hazard Ratio 0,72 [0,56; 0,92] p=0,009 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Körperliche Funktion: Hazard Ratio 0,73 [0,58; 0,93] p=0,010 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Rollenfunktion: Hazard Ratio 0,66 [0,52; 0,83] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Emotionale Funktion: Hazard Ratio 0,59 [0,44; 0,78] p<0,001 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Kognitive Funktion: Hazard Ratio 0,73 [0,57; 0,94] p=0,014 Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Soziale Funktion: Hazard Ratio 0,69 [0,54; 0,88] p=0,002	Beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
EQ-5D VAS	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte: Hazard Ratio 0,71 [0,55; 0,91] p=0,007	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (Mediane Behandlungsdauer: 3,4 Monate vs. 1,5 Monate)				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 0,70 [0,53; 0,93] p=0,014 Anteil der Patienten mit Ereignis: 40,6 % vs. 40,8 %	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Hazard Ratio 0,46 [0,36; 0,58] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 54,5 % vs. 63,9 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Hazard Ratio 0,52 [0,30; 0,90] p=0,019 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,8 % vs. 12,9 %	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse				
Endokrine Erkrankungen	Hazard Ratio 4,45 [1,71; 11,58] p=0,002 Anteil der Patienten mit Ereignis: 11,7 % vs. 2,0 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hazard Ratio 0,71 [0,53; 0,95] p=0,019 Anteil der Patienten mit Ereignis: 39,5 % vs. 38,4 %	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hazard Ratio 0,58 [0,45; 0,75] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 43,6 % vs. 49,8 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hazard Ratio 0,23 [0,14; 0,36] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,4 % vs. 31,4 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hazard Ratio 0,25 [0,14; 0,46] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 7,9 % vs. 16,1 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hazard Ratio 0,40 [0,23; 0,70] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 8,3 % vs. 14,9 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Untersuchungen	Hazard Ratio 0,36 [0,21; 0,61] p<0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 9,0 % vs. 17,6 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen des Nervensystems	Hazard Ratio 0,22 [0,08; 0,59] p=0,003 Anteil der Patienten mit Ereignis: 2,3 % vs. 7,1 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse				
Erkrankungen des Nervensystems	Hazard Ratio 0,07 [0,01; 0,56] p=0,012 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,4 % vs. 4,7 %	Erheblicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)				
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 1,77 [1,02; 3,06] p=0,041 Anteil der Patienten mit Ereignis: 18,4 % vs. 7,5 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie ^a	Wahr- scheinlichkeit des Zusatznutzens
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Hazard Ratio 4,88 [1,09; 21,81] p=0,038 Anteil der Patienten mit Ereignis: 6,4 % vs.0,8 %	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
<p>a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 wurde patientenindividuell im Kontrollarm folgende Chemotherapien ausgewählt: Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin.</p> <p>AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis); AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for 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; VAS: Visuelle Analogskala.</p>				

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen einer Pembrolizumab-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Chemotherapie, wie folgt:

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (HR=0,70; 95 %-KI: [0,57; 0,86]; p<0,001). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu einer Chemotherapie um 30 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 10,3 Monate im Pembrolizumab-Arm und 7,4 Monate im Chemotherapie-Arm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten. Insgesamt ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab über sämtliche Subgruppenanalysen hinweg.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierlevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden (10).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den folgenden sechs von acht relevanten Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Übelkeit und Erbrechen: HR=0,74; 95 %-KI: [0,56; 0,98]; p=0,035
- Dyspnoe: HR=0,64; 95 %-KI: [0,49; 0,84]; p=0,001
- Schlaflosigkeit: HR=0,73; 95 %-KI: [0,56; 0,96]; p=0,025
- Appetitverlust: HR=0,64; 95 %-KI: [0,50; 0,83]; p<0,001
- Verstopfung: HR=0,73; 95 %-KI: [0,55; 0,97]; p=0,030
- Diarrhö: HR=0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,83]; p=0,002

Krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome spielen aus Patientensicht eine entscheidende Rolle bei der Behandlung des Urothelkarzinoms (47). Die im Fragebogen EORTC QLQ-C30 vom Patienten einzuschätzenden Symptome sind trotz der unbestrittenen Patientenrelevanz differenziert zu betrachten.

Folgende Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden von den betroffenen Patienten als unangenehm und belastend wahrgenommen: Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö. Aufgrund der vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten oder des vorübergehenden Auftretens sind diese allerdings nicht als schwerwiegende Symptome einzustufen (48).

Allgemein wird Verstopfung für betroffene Patienten ebenfalls als unangenehm und belastend wahrgenommen, vor allem, wenn diese ein schwerwiegendes Ausmaß erreicht. Im Rahmen der Studie KEYNOTE 045 konnte gezeigt werden, dass es Fälle von schwerwiegender und schwerer Verstopfung vom CTCAE-Grad 3-5 vor allem im Chemotherapie-Arm gab. Daher wird dieses Symptom in der vorliegenden Indikation als schwerwiegend eingeschätzt.

Im Gegensatz dazu beschreibt hingegen die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 ein patientenrelevantes Symptom, welches als schwerwiegend bzw. als schwere Beeinträchtigung für den Patienten einzuordnen ist (47, 49).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Insgesamt kann über die Mehrheit der Symptomskalen hinweg durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine Abschwächung schwerwiegender bzw. eine bedeutsame Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen ein. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung (10).

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Globaler Gesundheitsstatus/LQ: HR=0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,92]; p=0,009
- Körperliche Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; p=0,010
- Rollenfunktion: HR=0,66; 95 %-KI: [0,52; 0,83]; p<0,001
- Emotionale Funktion: HR=0,59; 95 %-KI: [0,44; 0,78]; p<0,001
- Kognitive Funktion: HR=0,73; 95 %-KI: [0,57; 0,94]; p=0,014
- Soziale Funktion: HR=0,69; 95 %-KI: [0,54; 0,88]; p=0,002

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität bei der VAS des EQ-5D zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR=0,71; 95 %-KI: [0,55; 0,91]; p=0,007) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Patienten stellt sich durch die Behandlung mit Pembrolizumab eine bedeutsame bis erhebliche Verbesserung der Lebensqualität ein, die sich ohne Ausnahme in sämtlichen Domänen der erhobenen Fragebögen hinweg widerspiegelt. Somit zeigt sich für die Patienten unter Pembrolizumab eine spürbare Linderung der Erkrankung. Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer bisher nicht erreichten deutlichen bis großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden (10).

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen bis erheblichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (HR=0,70; 95 %-KI: [0,53; 0,93]; p=0,014).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien bei Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR=0,46; 95 %-KI: [0,36; 0,58]; p<0,001).

Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapien bei Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (HR=0,52; 95 %-KI: [0,30; 0,90]; p=0,019).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich in den folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR=0,71; 95 %-KI: [0,53; 0,95], p=0,019),
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR=0,58, 95 %-KI: [0,45; 0,75], p<0,001).

Dem steht in der SOC Endokrine Erkrankungen (HR=4,45; 95 %-KI: [1,71; 11,58], p=0,002) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber.

Bei den Spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich zeigt sich in den folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR=0,23; 95 %-KI: [0,14; 0,36],
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR=0,25; 95 %-KI: [0,14; 0,46]; p<0,001),
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR=0,40; 95 %-KI: [0,23; 0,70]; p<0,001),
- Untersuchungen (HR=0,36; 95 %-KI: [0,21; 0,61], p<0,001) und
- Erkrankungen des Nervensystems (HR=0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,59], p=0,003)

Ferner zeigt sich bei den Spezifischen unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch geführt haben, in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR=0,07, 95 %-KI: [0,01; 0,56], p=0,012) ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Im Hinblick auf den Bereich der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie in zwei Kategorien zu verzeichnen:

- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (HR=1,77; 95 %-KI [1,02; 3,06]; p=0,041).

- Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (HR=4,88; 95 %-KI [1,09; 21,81]; p=0,038).

Nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von Pembrolizumab klangen die meisten der Nebenwirkungen wieder ab. Für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) ist kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine weitgehende Vermeidung insbesondere Schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) im Vergleich zur Chemotherapie (betroffene Patienten: 54,5 % im Pembrolizumab-Arm, 63,9 % im Chemotherapie-Arm) mit einem sehr viel späteren Eintreten, die durch die negativen Effekte bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen nicht infrage gestellt werden. Zudem konnte auch die Häufigkeit an Unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch geführt haben (9,8 % im Pembrolizumab-Arm, 12,9 % im Chemotherapie-Arm), bedeutsam vermieden werden. Insgesamt zeigt sich für Patienten unter einer Therapie mit Pembrolizumab eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Es kann durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und der Verträglichkeit ausgegangen werden (10).

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber einer Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei erwachsenen Patienten nach vorheriger Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms mittels Platin-basierter Therapie. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko, das Auftreten schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen und führt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten. Daher ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt.

Im klinischen Alltag existiert bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard nach Versagen einer Platin-basierten Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem und metastasierendem Urothelkarzinom. In Deutschland ist Vinflunin die einzige zugelassene Therapieoption, wohingegen in anderen Ländern in der Zweitlinientherapie u. a. Paclitaxel oder Docetaxel empfohlen werden (7-9). Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen

wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe (siehe auch Ausführungen in Modul 3B, Abschnitt 3.2.2). Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu den bisherigen, in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen besser verträgliche Therapieoption darstellt.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie KEYNOTE 045 herangezogen. Die hier gewählten Therapieoptionen für den Kontroll-Arm - Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin - wurden mitunter aufgrund ihres Einsatzes im klinischen Praxisalltag bei dem zugrundeliegenden Patientenkollektiv ausgewählt. Im Hinblick auf die Datenauswertung konnte dabei in keiner Endpunktebene ein systematischer Unterschied zwischen den drei Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel statistisch nachgewiesen werden. Durch dieses homogene Bild des Therapieeffekts von Pembrolizumab wird eine Übertragbarkeit der Gesamtstudienresultate auf die deutsche Versorgungsrealität und somit auf die zVT datenseitig untermauert. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation auch aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf die Versorgungsrealität in Deutschland übertragbar.

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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinoms nach vorheriger Behandlung Platin-basierter Therapie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) 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:

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – Patientenpopulation – Intervention – Kontrolle – Datenherkunft – verwendete Methodik – entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode) – Untersuchungen zur Robustheit – ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit |
|---|

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

KEYNOTE 045	Studienbericht (37)
	Publikation (32)
	Registereinträge (33-36)

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 (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-126 - Pembrolizumab zur Behandlung des Urothelkarzinoms. 2016.

4. 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.
5. 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
6. PIERRE FABRE MÉDICAMENT. Fachinformation JAVLOR® (Vinflunin) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Juni 2014.
7. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
8. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Bladder Cancer - Version 5. 2017.
9. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2015.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-43.

17. 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.
18. Hjerstad 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.
19. 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.
20. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
21. 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.
22. 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.
23. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2014;34(3):387-402.
24. Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. 2000;56(3):779-88.
25. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting For Non-Compliance In Randomized Trials Using Rank Preserving Structural Failure Time Models. *Communications in Statistics-Theory and Methods*. 1991;20(8):2609-31.
26. 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.
27. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1850-5.
28. Sonpavde G, Pond GR, Fougerey R, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *European urology*. 2013;63(4):717-23.
29. MSD SHARP & DOHME. KEYNOTE 045 - Zusatzauswertung. 2017.
30. Mitchell F. Pembrolizumab as second-line treatment for urothelial cancer. *The Lancet Oncology*. 2017;18(4):e197.
31. Rexer H. [Study on therapy of metastasized or locally advanced urothelial cancer: A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel,

- docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer (Keynote 045) - AP 48/15 der AUOJ. Der Urologe Ausg A. 2015;54(9):1287-90.
32. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. The New England journal of medicine. 2017;376(11):1015-26.
 33. ClinicalTrials.gov. NCT02256436 - Titel: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). 2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256436>. Zugriff am: 14.12.2016.
 34. EU Clinical Trials Register. 2014-002009-40 - Titel: A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40. Zugriff am: 19.12.2016.
 35. ICTRP Search Portal. EUCTR2014-002009-40-BE - Titel: MK-3475 vs. paclitaxel, Docetaxel or vinflunine in metastatic urothelial cancer. 2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002009-40-BE>. Zugriff am: 14.12.2016.
 36. PharmNet.Bund. 2014-002009-40 - Titel: A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. 0000. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=11&docId=24&_changebranch=true. Zugriff am: 14.12.2016.
 37. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 045 (P045V01): A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. . 2017.
 38. FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH. Fachinformation DOCETAXEL KABI® (Docetaxel) 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Juni 2014.
 39. TEVA GMBH. Fachinformation PACLITAXEL-GRY® (Paclitaxel) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Dezember 2016.
 40. MSD SHARP & DOHME. Protocol/Amendment No.: 045-15 - A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. 2016.
 41. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, et al. Bladder cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2013;11(4):446-75.
 42. MSD SHARP & DOHME. KEYNOTE 045 - Treatment of Physician's Choice Survey. 2016.
 43. Food And Drug Administration. Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>. Zugriff am: 10.08.2017.

44. EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Version 3.0. 2001. Zugriff am: 25.05.2016.
45. EuroQol GROUP. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. 2015.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. Zuletzt geändert am 20. April 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.08.2017 B2, in Kraft getreten am 5. August 2017. 2017.
47. Singer S, Ziegler C, Schwalenberg T, Hinz A, Gotze H, Schulte T. Quality of life in patients with muscle invasive and non-muscle invasive bladder cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2013;21(5):1383-93.
48. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Krebs: Belastende Symptome, Nebenwirkungen, Krankheitsfolgen. 2017 [13.01.2017]; Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/belastende-symptome-index.php>.
49. Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. Journal of pain and symptom management. 1998;16(4):212-9.

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 ¹⁸] – 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

¹⁸ 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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Mitchell, F.. 2017. Pembrolizumab as second-line treatment for urothelial cancer. Lancet Oncology, 18(4): e197	A7
2.	Rexer, H.. 2015. Study on therapy of metastasized or locally advanced urothelial cancer: A phase III randomized clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel or vinflunine in subjects with recurrent or progressive metastatic urothelial cancer (Keynote 045) - AP 48/15 der AUO. [German] Studie zur Therapie beim metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom: Randomisierte Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) vs. Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunine beim rezidivierenden progressiv-metastatischen Urothelkarzinom (Keynote 045) - AP 48/15 der AUO. Urologe, 54(9): 1287-1290	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

Nicht zutreffend.

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	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
(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)	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
(5)	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	A1, A3, A6
(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, A3, A6
(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	A3, A7

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, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3, A6
(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	A2, A3, A6
(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	A2, A3, A6
(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	A3, A7
(14)	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
(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	A2, A3, A6
(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, A3, A6
(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	A1, A2, A3, A6
(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, A3, A6

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, A3, A6
(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	A2, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3, A6
(23)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	A3, A6
(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	A2, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3
(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	A1
(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, A3, A6
(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	A2, A3, A6

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, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3
(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, A3, A6
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, A3
(37)	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	A1, A3, A6
(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, A3, A6
(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	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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, A3
ICTRP			
(41)	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	A1, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3
(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, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3, A6
(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	A3, A7
(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, A3, A6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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, A3, A6
(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, A3, A6
(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	A2, A3, A6
(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	A2, A3, A6
(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	A3, A7
(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, A3, A6
(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	A2, A3, A6
(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, A3, A6
(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	A1, A2, A3, A6
(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, A3, A6
(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	A2, A3, A6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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, A3, A6
(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, A3, A6
(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	A3, A6
(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	A2, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3
(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	A1
(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, A3, A6
(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	A2, A3, A6
(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, A3, A6
(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, A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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, A3
(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, A3
(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, A3
(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, A3
(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
(79)	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
(80)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(81)	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
(82)	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, A3, A6
(83)	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
(84)	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
(85)	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
(86)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	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
(88)	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
(89)	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
(90)	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
(91)	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
(92)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(93)	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
(94)	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
(95)	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
(96)	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
(97)	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
(98)	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
(99)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	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
(101)	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
(102)	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
(103)	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
(104)	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
(105)	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
(106)	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
(107)	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	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(108)	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
(109)	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
(110)	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
(111)	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
(112)	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
(113)	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
(114)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(115)	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
(116)	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

Nicht zutreffend.

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 4-81 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 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 045

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben <p>Hypothese 1: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei allen Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom mit rezidivierender Erkrankung oder Tumorprogression zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen.</p> <p>Hypothese 2: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation mit platinrefraktärem metastasierendem Urothelkarzinom mit Rezidiv oder Tumorprogression zu einer Verlängerung des Überlebens führen.</p> <p>Hypothese 3: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin im stark positiven PD-L1 Stratum der Patienten mit platinrefraktärem metastasierendem Urothelkarzinom mit rezidivierender Erkrankung oder Tumorprogression zu einer Verlängerung des Überlebens führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <p>Hypothese 1: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei allen Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom mit Rezidiv oder Tumorprogression zu einer Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung führen.</p> <p>Hypothese 2: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation mit platinrefraktärem metastasierendem Urothelkarzinom mit Rezidiv oder Tumorprogression zu einer Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung führen.</p> <p>Hypothese 3: Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin im stark positiven PD-L1 Stratum der Patienten mit platinrefraktärem metastasierendem Urothelkarzinom mit Rezidiv oder Tumorprogression zu einer Verlängerung des Überlebens ohne</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fortschreiten der Krebserkrankung führen.</p> <p>Das primäre Studienziel wird erfüllt, wenn der Pembrolizumab-Arm gegenüber dem Vergleichsarm mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin entweder hinsichtlich des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung oder hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation, im stark positiven PD-L1 Stratum oder in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation bei einer Interimsanalyse oder der finalen Analyse überlegen ist.</p> <p>Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem/nicht resezierbarem Urothelkarzinom mit rezidivierender Erkrankung oder Tumorprogression nach einer Platin-basierten Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom mit Rezidiv oder Tumorprogression.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrates • Ansprechdauer <p>Beurteilung der Ansprechrates und Ansprechdauer von Pembrolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin nach RECIST 1.1 durch unabhängigen Radiologen in der Gesamtpopulation, im stark positiven PD-L1 Stratum sowie in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation.</p> <p>Beurteilung der Ansprechrates von Pembrolizumab im Vergleich zur Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin nach modifiziertem RECIST durch unabhängigen Radiologen in der Gesamtpopulation, im stark positiven PD-L1 Stratum sowie in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <p>Beurteilung des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach modifiziertem RECIST durch unabhängigen Radiologen in der Gesamtpopulation, im stark positiven PD-L1 Stratum sowie in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <p>Beurteilung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach RECIST 1.1 durch unabhängigen Radiologen zu festgelegten Zeitpunkten (sechs Monate, 12 Monate) in der Gesamtpopulation, im stark positiven PD-L1 Stratum sowie in der gesamten PD-L1 positiven Studienpopulation.</p> <p>Explorative Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem/nicht resezierbarem Urothelkarzinom mit Rezidiv oder Tumorprogression nach einer Platin-basierten Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline gemessen mittels EORTC QLQ-C30. • Lebensqualität bei vortherapierten Patienten mittels EuroQoL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EQ-5D.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Zusammenhangs zwischen PD-L1-Expression und dem Ansprechen auf die Behandlung mit Pembrolizumab mit Hilfe von neu gewonnenen oder archivierten FFPE-Tumorproben. • Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit Pembrolizumab und Biomarkern, die das Ansprechen auf die Therapie prädizieren (Immunhistochemie, proteomische Signatur, Genvariation, Genexpression) mit Hilfe von neu gewonnenen oder archivierten FFPE-Tumorproben und Blutproben. • Beurteilung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach RECIST 1.1 hinsichtlich des Überlebens bis zur zweiten Progression der Krebserkrankung (PFS2)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-III Studie.</p> <p>Erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom nach einer Platin-basierten Therapie wurden im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen • Nach Entscheidung des Prüfarztes eine der folgenden drei Interventionen: <ul style="list-style-type: none"> – Paclitaxel 175 mg/m² KOF alle drei Wochen – Docetaxel 75 mg/m² KOF alle drei Wochen – Vinflunin 320 mg/m² KOF alle drei Wochen <p>Die Patienten wurden vor der Randomisierung stratifiziert nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Metastasen in der Leber (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (<10 g/dl vs. ≥10 g/dl) und Zeit seit der letzten Chemotherapie (<3 Monate vs. ≥3 Monate).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerung Nr. 01 vom 01.08.2014</p> <p>In der Protokolländerung Nr. 01, die nur in Deutschland relevant war, wurde der Zeitpunkt für das Follow-Up der radiographischen Bildgebung auf alle 12 Wochen (±7 Tage) im Anschluss an die initiale radiographische Beurteilung zu Woche 9 oder früher – sofern klinisch indiziert – geändert.</p> <p>Protokolländerung Nr. 02 vom 26.08.2014</p> <p>In der Protokolländerung Nr. 02 wurde das Protokoll um Docetaxel als eine chemotherapeutische Behandlungsoption ergänzt.</p> <p>Protokolländerung Nr. 03 vom 28.08.2014</p> <p>In der Protokolländerung Nr. 03, die nur in Deutschland relevant war, wurden Modifikationen, die in Protokolländerung Nr. 02 getroffen wurden, in diesem regional spezifischen Amendment berücksichtigt.</p> <p>Protokolländerung Nr. 04</p> <p>Protokolländerung Nr. 04 umfasste ein Feedback der Behörde sowie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aktualisierungen des statistischen Analyseplans, inklusive der Erhebung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit PD-L1 positiven und PD-L1 stark positiven Tumoren als co-primäre Studienziele. Aufgrund einer Änderung in der Biomarker-Strategie des Antragstellers wurde diese Protokolländerung nicht an die Gesundheitsbehörden herausgegeben.</p> <p>Protokolländerung Nr. 05</p> <p>Die Protokolländerung Nr. 05 war nur in Deutschland zutreffend und beinhaltete, Modifikationen, welche für die Protokolländerung Nr. 04 geplant waren. Die Fertigstellung dieser Protokolländerung wurde gestoppt, nachdem sichergestellt war, dass die Protokolländerung Nr. 04 nicht an die Gesundheitsbehörden (wie oben beschrieben) veröffentlicht wird.</p> <p>Protokolländerung Nr. 06 vom 15.01.2015</p> <p>Die Protokolländerung Nr. 06 war nur in UK zutreffend. Auf Anforderung der britischen Gesundheitsbehörde wurden Teilnehmer, die eine fortlaufende Therapie mit Medikamente, welche eine starke Anregung der CYP3A4-Enzyme veranlassen, ausgeschlossen.</p> <p>Protokolländerung Nr. 07 vom 20.02.2015</p> <p>Diese Protokolländerung war nur in Frankreich zutreffend. Auf Anforderung der französischen Gesundheitsbehörde wurde das aktuelle ECI-Guidance-Dokument (18.12.2014) eingearbeitet.</p> <p>Protokolländerung Nr. 08</p> <p>Diese Protokolländerung war nur in Frankreich zutreffend und beinhaltete Modifikationen, welche für Protokolländerung Nr. 04 geplant waren. Die Finalisierung dieser Protokolländerung wurde gestoppt, nachdem sichergestellt war, dass die Protokolländerung Nr. 04 nicht an die Behörden (wie oben beschrieben) veröffentlicht wird.</p> <p>Protokolländerung Nr. 09 vom 27.02.2016</p> <p>Die Protokolländerung Nr. 09 beinhaltete die geplanten Änderung für die Protokolländerung Nr. 04 (d. h. Berücksichtigung der Rückmeldung der Behörden und krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Teilnehmern mit PD-L1 positiven und PD-L1 stark positiven Tumoren als co-primäre Studienziele aufgrund der hervortretenden Evidenz, die Grund zu der Annahme gab, dass der PD-L1-Status mit dem Outcome der Patienten mit rekurrendem oder fortschreitendem metastasierendem Urothelkarzinom, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, korreliert.</p> <p>Zusätzlich wurde der statistische Analyseplan dahingehend aktualisiert, dass die Berücksichtigung der Analysen der primären Hypothesen bezüglich PD-L1 positiven (CPS\geq1 %) und PD-L1 stark positiven Patienten Eingang fand.</p> <p>Protokolländerung Nr. 10 vom 10.03.2016</p> <p>In der Protokolländerung Nr. 10, die nur in Deutschland relevant war, wurden die in Protokolländerung Nr. 09 getroffenen Modifikationen in diesem regional spezifischen Amendment berücksichtigt.</p> <p>Protokolländerung Nr. 11 vom 26.05.2016</p> <p>Diese Protokolländerung beinhaltete eine Aktualisierung des statistischen Analyseplans, um der Anzahl an Ereignissen bei PD-L1 positiven Patienten bei der Zeitplanung und der Durchführung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Interimsanalyse sowie der finalen Analyse entsprechend Rechnung zu tragen, da das meiste Alpha zum Test des Gesamtüberlebens der PD-L1 positiven Biomarker-Subgruppe zugeordnet war.</p> <p>Der statistische Analyseplan wurde aktualisiert, um die mögliche Verschiebung der zweiten Interimsanalyse und/oder der finalen Analyse von bis zu vier zusätzlichen Monaten zu berücksichtigen, um genügend Gesamtüberlebens-Ereignisse bei PD-L1 positiven Teilnehmern zu erheben, nachdem die geplante Anzahl an Gesamtüberlebens-Ereignissen bei allen Teilnehmern erreicht ist.</p> <p>Protokolländerung Nr. 12 vom 21.06.2016</p> <p>Die Protokolländerung Nr. 12, die nur in Deutschland relevant war, beinhaltete die Berücksichtigung der Modifikationen in Protokolländerungen in diesem regional spezifischen Amendment.</p> <p>Protokolländerung Nr. 13 vom 19.09.2016</p> <p>Die Protokolländerung Nr. 13 definierte, dass die Basis für PD-L1 positive und stark positive Kategorien basierend auf CPS-Cutpoints außerhalb dieser Studie (045) (d. h. in den Protokollen KEYNOTE 012, KEYNOTE 052 und epidemiologischen Studien) festgelegt wurde. Die Definitionen von PD-L1 positiv als $CPS \geq 1$ % und PD-L1 stark positiv als $CPS \geq 10$ % für diese Studie wurden basierend auf diesen externen Daten festgelegt.</p> <p>Die Biomarker-Strategie wurde basierend auf sich herauskristallisierenden Daten außerhalb dieser Studie geändert. Die primären Hypothesen zu PD-L1 positiven ($CPS \geq 1$ %) Teilnehmern wurden nicht formal zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse und der finale Analyse getestet.</p> <p>Protokolländerung Nr. 14 vom 19.09.2016</p> <p>In der Protokolländerung Nr. 14, die nur in Deutschland relevant war, wurden die in Protokolländerung Nr. 13 getroffenen Modifikationen in diesem regional spezifischen Amendment berücksichtigt.</p> <p>Protokolländerung Nr. 15 vom 14.12.2016</p> <p>Die Interimsanalysen zur Studie zeigten, dass Pembrolizumab 200 mg (Q3W) mit einem überlegenen Gesamtüberleben in der gesamten Studienpopulation gegenüber dem Vergleichsarm assoziiert war. Basierend auf diesem positiven Outcome des Gesamtüberlebens wurde Patienten, die einen Krankheitsfortschritt erlitten, die Möglichkeit eines Therapiewechsels zu Pembrolizumab 200 mg (Q3W) eröffnet, sofern die Einschluss-/Ausschlusskriterien (definiert in Abschnitt 7.1.5.2.2 des CSR) erfüllt wurden. Diese Patienten nahmen an der Crossover-Phase teil (inkl. bis zu zwei Sicherheits-Follow-Ups während der Cross-Over-Phase) und ihnen wurde erlaubt, starke Inhibitoren der CYP3A4-Enzyme einzunehmen.</p> <p>Protokolländerung Nr. 16 vom 14.12.2016</p> <p>Die Protokolländerung Nr. 16 war ausschließlich für Deutschland relevant und setzte die Protokolländerung Nr. 15 als regional spezifisches Amendment um.</p> <p>Weitere Änderung im Verlauf der Studie:</p> <p>Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Stratifizierungsfaktoren bei 31 der 542 Teilnehmer (5,7 %) falsch angewendet. Die falschen Faktoren beinhalteten: Hämoglobin ≥ 10 g/dl (n=1); fehlende Lebermetastasen (n=7); vorhandene Lebermetastasen (n=1); Zeit seit dem Abschluss der letzten Chemotherapie ≥ 3 Monate (n=14); Zeit seit dem Abschluss der letzten Chemotherapie < 3 Monate</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(n=8) Die Stratifizierungsfaktoren zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden nicht modifiziert; alle Analysen basierten auf der IVRS-Stratifizierung.</p> <p>Ein Teilnehmer wurde als Screen Failure geführt, aber wurde irrtümlicherweise zweimal erfasst; Teilnehmer 0500-00007 wurde fälschlicherweise angelegt und entspricht in Wirklichkeit Teilnehmer 0500-00009, der nachfolgend randomisiert wurde. Somit wurden 205 Teilnehmer aufgrund falscher Einschluss-/Ausschlusskriterien nicht randomisiert.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Unterschriebene Einwilligungserklärung 2) Alter ≥ 18 Jahre 3) Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines Urothelkarzinoms des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase oder der Harnröhre. 4) Tumorprogression oder Rezidiv nach Platin-basierter Erstlinientherapie (z. B. Cisplatin, Carboplatin): <ol style="list-style-type: none"> a. Platin-basierte Erstlinientherapie zur Behandlung einer metastasierenden oder inoperablen, lokal fortgeschrittenen Erkrankung b. Adjuvante Platin-basierte Therapie nach einer radikalen Zystektomie eines lokalen muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Rezidiv/Progression nach weniger als 12 Monaten seit dem Ende der letzten Therapie c. Neoadjuvante Platin-basierte Therapie im Vorfeld einer Zystektomie eines lokalen muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Rezidiv nach weniger als 12 Monate seit dem Ende der letzten Therapie 5) Nicht mehr als zwei vorangegangene systemische Chemotherapien zur Behandlung eines Urothelkarzinoms. Patienten, die zuletzt eine nicht Platin-basierte Therapie nach Rezidiv oder Tumorprogression bei vorangegangener Platin-basierter Therapie erhalten haben, dürfen in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie unter der letzten Therapie eine Progression/Rezidiv erlitten haben. 6) Vorliegen einer Probe zur Biomarkeranalyse von einer archivierten oder neugewonnenen Gewebeprobe oder von einer exzisionalen Biopsie einer zuvor nicht bestrahlten Tumorerläsion. 7) Bestätigte Erkrankung nach RECIST 1.1 durch eine radiologische Untersuchung. 8) Leistungsstatus 0, 1 oder 2 nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bestimmt innerhalb der letzten 10 Tage vor Beginn der Intervention. Patienten mit Leistungsstatus 2 müssen einen Hämoglobinwert ≥ 10 g/dl aufweisen, dürfen keine Metastasen haben und die Einnahme der letzten Dosis einer Chemotherapie muss 90 Tage oder länger vor Rekrutierung liegen. 9) Adäquate Organfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> – Absolute Neutrophilenzahl: ≥ 1.500 /mcl – Blutplättchen: ≥ 100.000 /mcl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Hämoglobin: ≥ 9 g/dl oder $\geq 5,6$ mmol/l – Serumkreatinin: $\leq 1,5$ x ULN (Upper Limit of Normal) ODER berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min für Patienten mit Kreatininlevel $> 1,5$ x ULN – Gesamt-Bilirubin: $\leq 1,5$ x ULN ODER – direktes Bilirubin \leq ULN für Patienten mit Gesamt-Bilirubin $> 1,5$ x ULN – Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): $\leq 2,5$ x ULN ODER – ≤ 5 x ULN für Patienten mit Lebermetastasen – Prothrombinzeit / International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5$ x ULN <p>10) Negativer Schwangerschaftstest (Urintest oder Bluttest) nicht älter als 72 Stunden vor Gabe der ersten Studienmedikation bei Patientinnen im fortpflanzungsfähigen Alter. Bei positivem Urintest oder nicht bestätigt negativem Urintest ist ein Bluttest erforderlich.</p> <p>11) Patientinnen im fortpflanzungsfähigen Alter mussten einwilligen, zwei kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen oder chirurgisch sterilisiert zu sein oder heterosexuell nicht aktiv zu sein bis 120 Tage nach der letzten Studiendosis Pembrolizumab bzw. bis 180 Tage nach der letzten Studiendosis Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin. (Sexuelle Abstinenz war akzeptiert, falls dies dem gewohnten Lebensstil des Patienten entspricht).</p> <p>12) Männliche Patienten mussten zustimmen, bis 120 Tage nach der letzten Studiendosis Pembrolizumab bzw. bis 180 Tage nach der letzten Studiendosis Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin adäquate kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen. (Sexuelle Abstinenz war akzeptiert, falls dies dem gewohnten Lebensstil des Patienten entspricht).</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Möglichkeit einer lokalen Therapie mit Aussicht auf Heilung. 2) Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder Einnahme eines Prüfpräparats innerhalb der letzten vier Wochen vor Beginn der Studienmedikation. 3) Diagnostizierte Immunschwäche oder systemische Steroidtherapie oder irgendeine andere immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sieben Tage vor der ersten Studienmedikation. Die Gabe von physiologisch dosierten Kortikosteroiden kann nach Rücksprache mit dem Sponsor gestattet werden. 4) Monoklonale Tumor-Antikörper innerhalb der letzten vier Wochen vor Studientag 1 oder noch keine Genesung von einem unerwünschten Ereignis aufgrund eines Arzneimittels, das über vier Wochen zuvor verabreicht wurde. 5) Chemotherapie, zielgerichtete Therapie oder Strahlentherapie innerhalb der letzten zwei Wochen vor Studientag 1 oder noch keine Genesung (\leq Grad 1 oder bei Baseline) von einem unerwünschten Ereignis aufgrund eines Wirkstoffes, der mehr als vier Wochen zuvor verabreicht wurde. (Patienten mit \leq Grad 2 Neuropathie oder \leq Grad 2 Alopezie konnten eingeschlossen werden. Patienten mit großen operativen Eingriffen mussten sich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>adäquat von Nebenwirkungen und Komplikationen der Intervention erholt haben, bevor sie mit der Studienmedikation beginnen durften.)</p> <p>6) Neben dem Urothelkarzinom ein weiterer maligner Tumor der fortschreitet oder eine Therapie erfordert. Ausnahmen betreffen das Basalzellkarzinom der Haut, das Plattenepithelzellkarzinom der Haut nach potentiell kurativer Therapie oder das in-situ Zervixkarzinom.</p> <p>7) Aktive Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen konnten an der Studie teilnehmen, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> – sie stabil waren (kein Nachweis einer Progression durch ein bildgebendes Verfahren innerhalb von mindestens 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation und vollständige Normalisierung neurologischer Symptome) – kein Nachweis neuer oder größer werdender Hirnmetastasen vorlag und – sie keine Steroide seit mindestens sieben Tage vor der ersten Studienmedikation einnahmen. <p>Patienten mit karzinomatöser Meningitis sind von diesen Ausnahmen nicht betroffen und werden trotz stabilen Zustandes ausgeschlossen.</p> <p>8) Aktive Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten drei Monate notwendig machte, oder eine dokumentierte klinisch ernste Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder ein Syndrom, welches die Behandlung mit einem systemischen oder immunsuppressiven Wirkstoff erforderlich machte.</p> <p>9) Akute Herzerkrankung definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Herzinfarkt oder instabile Angina Pectoris innerhalb der letzten sechs Monate vor der ersten Studienmedikation – Vorgeschichte einer schweren ventrikulären Arrhythmie, eines atrioventrikulären Blocks hohen Grades oder Herzrhythmus-störungen, die die Gabe eines Antiarrhythmikums erforderten oder einer Verlängerung des QT-Intervalls. – New York Heart Association (NYHA) Stadium ≥ 3 oder Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 40\%$ <p>10) Befund einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer aktiven, nichtinfektiösen Pneumonitis</p> <p>11) Akute Infektion, die eine systemische Therapie erfordert</p> <p>12) Anamnese einer schweren hypersensiblen Reaktion gegenüber Paclitaxel oder anderen Medikamenten mit polyoxyethyliertem Rizinusöl, Docetaxel oder anderen Medikamenten mit Polysorbate 80, Vinflunin oder anderen Vincaalkaloiden.</p> <p>13) Patienten, die mit einem starken CYP3A4-Inhibitor oder CYP3A4-Induktoren behandelt werden.</p> <p>14) Vorgeschichte oder Nachweis jeglichen Umstandes, Therapie oder ungewöhnlicher Laborwerte, welche die Ergebnisse der Studie verzerren könnten, die vollständige Teilnahme an der Studie gefährden oder darauf hinweisen, dass die Studienteilnahme nicht</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im vollen Interesse des Patienten ist, führen nach Einschätzung des Prüfarztes zu einem Ausschluss.</p> <p>15) Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund Substanzmissbrauchs.</p> <p>16) Schwangere oder stillende Frauen oder geplante Schwangerschaft während der Studie bis 120 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>17) Vorbehandlung mit einem anti-PD-1 oder anti-PD-L1 Wirkstoff oder einem Wirkstoff gerichtet an einen anderen hemmenden T-Zell-Rezeptor (CTLA-4, OX-40, CD137).</p> <p>18) Vorangegangene Chemotherapie des Urothelkarzinoms mit allen Präparaten der Vergleichsintervention.</p> <p>19) Vorgeschichte mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).</p> <p>20) Vorgeschichte mit Hepatitis B oder Hepatitis C</p> <p>21) Patienten, die einen Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor der ersten geplanten Studienmedikation bekommen haben.</p> <p>22) Familienangehörige von Angestellten des Sponsors die an der Studie beteiligt sind oder von an der Studie beteiligten Wissenschaftlern</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Durchführung in 120 Zentren in 29 Ländern:</p> <p>Japan (20), Vereinigte Staaten (19), Israel (7), Italien (6), Spanien (6), Frankreich (5), Ungarn (5), Taiwan (5), Österreich (4), Dänemark (4), Deutschland (4), Türkei (4), Australien (3), Niederlande (3), Südkorea (3), Belgien (2), Kanada (2), Chile (2), Neuseeland (2), Norwegen (2), Portugal (2), Rumänien (2), Vereintes Königreich (2), Irland (1), Peru (1), Polen (1), Puerto Rico (1), Singapur (1), Schweden (1).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionsarm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (MK-3475) 200 mg 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen <p>Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung konnten die Behandlung mit Pembrolizumab fortsetzen, wenn der radiographische Befund durch den Prüfarzt entsprechend beurteilt und der klinische Status des Patienten stabil war. Die Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen, wenn sie Pembrolizumab für mindestens 24 Wochen und mindestens über zwei Zyklen nach dem initialen kompletten Ansprechen erhalten haben.</p> <p>Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.</p> <p>Kontrollarm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel 175 mg/m² als 3-stündige i. v. Infusion alle drei Wochen • Docetaxel 75 mg/m² als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen • Vinflunin 320 mg/m² als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen <p>Behandlung mit Chemotherapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, oder bis zum</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.</p> <p>In der Studie KEYNOTE 045 bestand im Falle eines Fortschreitens der Krebserkrankung für Patienten im Chemotherapiearm die Möglichkeit eines Therapiewechsels auf eine andere anti PD-1 Therapie. Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie im Gesamtüberleben wurde die Studie zum 07.09.2016 mit der Interimanalyse II beendet und in die Phase der Nachbeobachtung überführt. Ab diesem Zeitpunkt war auch Therapiewechsel in den Pembrolizumab-Arm möglich.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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</p>	<p><u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST 1.1 (Erhebung durch verblindete, unabhängige Radiologen) für alle Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom mit Rezidiv und/oder Krankheitsprogression. 2. Gesamtüberleben für alle Patienten mit metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem Urothelkarzinom mit Rezidiv oder Krankheitsprogression nach Platin-basierter Therapie. 3. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST 1.1 (Erhebung durch verblindete, unabhängige Radiologen) für Patienten mit einem Platin-refraktären PD-L1 positivem Urothelkarzinom mit Rezidiv und/oder Metastasenprogression. 4. Gesamtüberleben für Patienten mit einem Platin-refraktären metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem/nicht-resezierbarem PD-L1 positiven Urothelkarzinom. 5. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST 1.1 (Erhebung durch verblindete, unabhängige Radiologen) für Patienten mit einem Platin-refraktären, stark positiven rezidivierendem/fortgeschrittenem metastasierenden PD-L1 Urothelkarzinom 6. Gesamtüberleben für alle Patienten mit einem Platin-refraktären metastasierendem oder lokal fortgeschrittenem/nicht-resezierbarem stark positiven PD-L1 Urothelkarzinom. <p><u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objektive Ansprechrate definiert nach RECIST 1.1 2. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach modifizierten RECIST-Kriterien 3. Objektive Ansprechrate definiert nach modifizierten RECIST-Kriterien 4. Ansprechdauer definiert nach RECIST 1.1 5. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Randomisierung bis zu spezifischen Zeitpunkten (6 Monate, 12 Monate) <p>Sicherheitszielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unerwünschte Ereignisse gesamt 2. Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Beginn des ersten unerwünschten Ereignisses CTCAE-Grad 3-5</p> <p>5. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse</p> <p>6. Therapieassoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>7. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5</p> <p>8. Dosisänderung wegen unerwünschtem Ereignis</p> <p>9. Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis</p> <p>10. Todesfälle</p> <p>11. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen)</p> <p>12. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Inzidenz < 4 Patienten in allen Behandlungsgruppen)</p> <p>13. Veränderung zum Ausgangswert (Laborwerte, Elektrokardiogramm, Vitalparameter)</p> <p><u>Patientenberichtete Zielkriterien</u></p> <p>1. Lebensqualität anhand des elektronischen Fragebogens „Electronic European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30“ EORTC QLQ-C30</p> <p>2. Krankheitssymptome anhand des elektronischen Fragebogens “European Quality of Life 5 Dimensions“ (eEuroQoL EQ-5D)</p> <p>3. HEA (Health Economic Assessment)</p> <p>Die standardisierten Erhebungsinstrumente wurden jeweils vor Beginn der Behandlungszyklen 1,2,3,4 sowie anschließend vor jedem zweiten Behandlungszyklus eingesetzt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Wie Protokollamendment Nr. 09 vom 27.02.2016 spezifiziert, wurden positive (CPS ≥ 1 %) sowie stark positive PD-L1 Tumore als co-primäre Zielwerte definiert. Die Evidenz gab Grund zur Annahme, dass der PD-L1 Status mit dem Behandlungsergebnis von Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom mit Rezidiv oder Tumorprogression, die mit Pembrolizumab behandelt werden, korreliert. Zusätzlich wurde auch der statistische Analyseplan entsprechend aktualisiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die kalkulierte Fallzahl der Studie liegt bei 470 Patienten. Die Studie ist ereignisgesteuert, die Fallzahlberechnung richtet sich nach dem Endpunkt Gesamtüberleben. Die Annahmen gehen von einer Prävalenz von PD-L1 positiven (CPS ≥ 1 %) und stark positiven Patienten (CPS ≥ 10 %) von 55 % respektive 33 % aus, so dass 260 PD-L1 positive Patienten und 156 stark positive Patienten zu erwarten sind.</p> <p>Die Fallzahlberechnung für die Analyse des Endpunktes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf folgenden Annahmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 4 Monaten im Kontrollarm. 2) Die wahren Hazard Ratios zwischen Pembrolizumab und der Kontrollintervention liegen bei 0,45 für Patienten im stark positiven PD-L1-Stratum, bei 0,5 für PD-L1 positive Patienten und ebenfalls 0,5 in der Gesamtpopulation. 3) Der Rekrutierungszeitraum beträgt 12 Monate.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4) Eine jährliche Dropout-Rate von 5 %.</p> <p>Für die berechnete Fallzahl unter den genannten Annahmen ergibt sich für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung eine statistische Power von 97 % in der Population der Patienten im stark positiven PD-L1-Stratum und von >99 % in der Gesamtpopulation für den Endpunkt Fortschreiten der Krebserkrankung.</p> <p>Die finale Analyse des Gesamtüberlebens wird nach 370 Todesfällen in beiden Behandlungsarmen und 110 Todesfällen im stark positiven PD-L1-Stratum durchgeführt. Die Fallzahlkalkulation basiert auf folgenden Annahmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Das Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 8 Monaten im Kontrollarm. 2) Das Hazard Ratio zwischen Pembrolizumab und der Kontrollintervention liegt bei 0,5 für Patienten im stark positiven PD-L1-Stratum, bei 0,6 für PD-L1 positive Patienten und bei 0,7 in der Gesamtpopulation. 3) Der Rekrutierungszeitraum beträgt 12 Monate und der Follow-up Zeitraum mindestens 18 Monate nach Abschluss der Rekrutierung. 4) Eine jährliche Dropout-Rate von 2 %. <p>Auf Basis der oben beschriebenen Anzahl an Ereignissen und vor möglichen alpha Verschiebungen liefert die Studie eine 88 % und 86 % Power die Überlegenheit von Pembrolizumab im Vergleich zur Standardtherapie im primären Endpunkt Gesamtüberleben mit einem präspezifizierten alpha (einseitig) in stark positiven PD-L1 Patienten und respektive allen Patienten zu zeigen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind zwei Interimsanalysen geplant. Die Ergebnisse der Interimsanalysen werden von einem externen DMC (Data Monitoring Committee) begutachtet. Basierend auf den Empfehlungen des DMC, kann eine Anfrage zum vorzeitigen Studienende bei den Zulassungsbehörden vorbereitet werden, wenn eines der sechs primären Zielkriterien in der Interimsanalyse erreicht wird.</p> <p><u>Interimsanalyse I:</u></p> <p>Analyse der Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben nach ca. 185 Todesfällen Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 15 Monaten</p> <p>Statistische Methode: Die Hwang-Shih-DeCani Methode mit einem gamma Parameter (-4) wurde für die präspezifizierte Verteilung von alpha über die sechs Hypothesen genutzt.</p> <p>Für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bestätigt ein Hazard Ratio <0,655 (Verbesserung von ca. 2,1 Monaten im Vergleich zum Kontrollarm) die Überlegenheit von Pembrolizumab in der Gesamtpopulation.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben bestätigt ein Hazard Ratio <0,598 (Verbesserung von ca. 5,4 Monaten im Vergleich zum Kontrollarm) die Überlegenheit von Pembrolizumab in der Gesamtpopulation.</p> <p><u>Interimsanalyse II:</u></p> <p>Analyse der Endpunkte Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben nach ca. 277 Todesfällen Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 20 Monaten</p> <p>Statistische Methode: Basierend auf dem bereits eingesetzten alpha in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Interimsanalyse I wurde die Hwang-Shih-DeCani Methode mit einem gamma Parameter (-4) für die präspezifizierte Verteilung des noch nicht verteilten alpha über die sechs Hypothesen genutzt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über ein Interaktives Voice Response System / Integriertes Web Response System (IVRS/TWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> – ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2), – Metastasen in der Leber (Ja vs. Nein) – Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) – Zeit seit der letzten Chemotherapie (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage) (Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 konnten nur eingeschlossen werden, wenn sie keine Lebermetastasen hatten, einen Hämoglobinwert von ≥ 10 g/dl aufwiesen und die letzte Chemotherapie (letzte Dosis) mindestens 90 Tage zurückliegt.) Im Studienprotokoll wurde ursprünglich festgelegt, dass innerhalb des Kontrollarmes der Anteil der Patienten, die Vinflunin erhalten, auf 35% begrenzt ist. Diese Grenze wurde jedoch nie implementiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 einem der beiden Studienarme zugeordnet: <ul style="list-style-type: none"> – Pembrolizumab 200 mg – Vergleichsarm (Paclitaxel 175 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² oder Vinflunin 320 mg/m²) Der Prüfarzt musste vor der Randomisierung die Vergleichstherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) für den Patienten wählen, falls dieser dem Vergleichsarm zugeordnet wird. Jedem Patient wurde einmalig eine über das IVRS generierte Patientenummer zugeordnet. Zugang zur Randomisierungsliste und/oder dem PD-L1-Level war unverblindeten externen Statistikern vorbehalten. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels IVRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	<ul style="list-style-type: none"> a) Nein. Es handelt sich um eine offene Studie. Die Patienten waren nicht verblindet. b) Nein. Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor und Untersucher waren nicht verblindet. c) Radiologische Aufnahmen für die primäre Datenanalyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>wurden durch einen zentralen, unabhängigen Radiologen begutachtet, der die Zuordnung der Patienten zur jeweiligen Behandlung nicht kannte.</p> <p>Das Studienteam des Sponsors bestehend aus Kliniker, Statistiker, Programmierer und Datenmanager waren hinsichtlich des PD-L1 Biomarker Levels der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet, als dass der PD-L1 Schwellenwert für das stark positive Stratum (CPS ≥ 10 %) nachgewiesen wurde. Die formale Dokumentation erfolgte ausschließlich auf Basis von Daten, die nicht in der Studie erhoben wurden. Durch diese Maßnahmen soll die Unverzerrtheit und Integrität der PD-L1 Analyse sichergestellt werden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <p>Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analysepopulation: ITT-Population – Schätzung der Überlebenskurve über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95 %-KI) – Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron`s tie handling“ Methode, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Metastasen in der Leber (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten Chemotherapie (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage). <p>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analysepopulation ITT-Population – Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI) – Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie handling Methode“ adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Metastasen in der Leber (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten Chemotherapie (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage). <p><u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <p>Gesamtansprechrates:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analysepopulation: ITT-Population – Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Metastasen in der Leber (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten Chemotherapie (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage). <p>Ansprechdauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode. – Nur Patienten mit einem vollständigen oder teilweisen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tumoransprechen werden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30, EuroQoL EQ-5D; Health Economic Assessment):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analysepopulation: FAS-Population nach ITT-Prinzip – Longitudinale und deskriptive Datenanalyse in Woche 9 und Woche 15 mit drei Ansätzen, um das Problem fehlender Werte zu adressieren: <ol style="list-style-type: none"> 1) Verkürzung der Beobachtungszeit bis zu der Visite, die am nächsten ist zur medianen Behandlungszeit im Vergleichsarm 2) Ein Modell des hierarchischen Mix an Mustern, um die Gründe für fehlende Werte zu berücksichtigen 3) Methode der multiplen Imputation <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Analysepopulation: All Patients as Treated (APaT) <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde als klinische Begutachtung aller relevanter Parameter inklusive Unerwünschte Ereignisse, Laborergebnisse, Vitalzeichen und Elektrokardiogramm Untersuchungen erfasst.</p> <p>Für Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, behandlungsbezogene Unerwünschte Ereignisse, behandlungsbezogene Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, behandlungsbezogene Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5, Dosierungsanpassungen aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, Studienabbruch aufgrund von Unerwünschten Ereignissen, Tod und spezifische Unerwünschte Ereignisse der Systemorganklasse (SOC), die mindestens vier Patienten in einer Behandlungsgruppe erfahren haben, werden folgende statistische Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI) – Schätzung des Hazard Ratio (HR) inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert Group (ECOG) Leistungsstatus (0/1 vs. 2), Metastasen in der Leber (Ja vs. Nein), Hämoglobinwert (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) und Zeit seit der letzten Chemotherapie (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage). <p>Für spezifische Unerwünschte Ereignisse, von denen weniger als 4 Patienten in den Behandlungsgruppen betroffen waren, sowie für Unterschiede zum Ausgangswert bei Laborergebnissen, Elektrokardiogrammuntersuchungen und Vitalzeichen wurde eine deskriptive Beschreibung durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für die primären Wirksamkeitszielkriterien wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre) – Geschlecht (Männer vs. Frauen) – Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) – ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2 und 0 vs. 1/2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien und EU vs. Nicht EU und US vs. Nicht-US) – Vorherige Platin-Therapie (Cisplatin vs. Carboplatin) – Letzte Behandlung (Neoadjuvant vs. Adjuvant vs. 1L metastasierend vs. 2L metastasierend) – Zeit seit der letzten Chemotherapie (≥ 3 Monate vs. < 3 Monate) – Hirnmetastasen (Vorhanden vs. Nicht-vorhanden bei Baseline) – Lebermetastasen (Vorhanden vs. Nicht-vorhanden) – Hämoglobinwert bei Baseline (≥ 10 g/dl vs. < 10 g/dl) – Histologie (Übergangszellkarzinom vs. Mischung aus Übergangszell- und Nicht-Übergangszellkarzinom) – Studienmedikation in der Kontrollgruppe (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Vinflunin) – Raucher (aktiver Raucher/Ex-Raucher vs. Nicht-Raucher) – Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom) – PD-L1 Status (CPS < 1 % vs. ≥ 1 % und CPS < 10 % vs. ≥ 10 %) – Ort des Primärtumors (Oberer Teil vs. Unterer Teil) – Viszeraler Befund (Nur Lymphknotenbefall vs. Viszerale Erkrankung) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p><u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></p> <p>Situation 1: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung – Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung – Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung falls immer noch unter Studienbehandlung; sonst Progress bei Behandlungsabbruch <p>Situation 2: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Antikrebsbehandlung – Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Antikrebsbehandlung – Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung <p>Situation 3: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert, dokumentiert nach ≥ 2 verpasster Krankheitsbewertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung – Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen – Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsbewertung</p> <p>Situation 4: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≤ 1 verpasster Krankheitsbewertung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod – Sensitivitätsanalyse 1: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod – Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod <p>Situation 5: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≥ 2 verpasster Krankheitsbewertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod – Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen – Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Auswertung mit und ohne Zensierung der Therapiewechsler – Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Ansatz zur Adjustierung der Therapiewechsler <p><u>Krankheitssymptomatik:</u></p> <p>EORTC QLQ-C30</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 9 und Woche 15, imputiert unter der Missing-at-Random Annahme <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u></p> <p>EORTC QLQ-C30</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, imputiert unter der Missing-at-Random Annahme <p>EQ-5D VAS</p> <ul style="list-style-type: none"> – - Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 7 Punkte Woche 15, imputiert unter der Missing-at-Random Annahme
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 41 aus (32).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	Angaben nach Bellmunt et al. (32) a) Pembrolizumab 200 mg: n = 270 Chemotherapie: n = 272 b)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pembrolizumab 200 mg: n = 266 Chemotherapie: n = 255 (Docetaxel: n = 84, Paclitaxel: n = 84, Vinflunin: n = 87) c) Pembrolizumab 200 mg: n = 266 Chemotherapie: n = 255
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben nach Bellmunt et al. (32) Pembrolizumab 200 mg: – Krankheitsprogression n = 171 – Unerwünschte Ereignisse n = 29 – Komplettes Therapieansprechen n = 7 – Entscheidung des Prüfarztes n = 6 – Widerruf der Einwilligung n = 3 – Verletzung des Studienprotokolls n = 1 Chemotherapie: – Krankheitsprogression n = 153 – Unerwünschte Ereignisse n = 40 – Widerruf der Einwilligung n = 29 – Entscheidung des Prüfarztes n = 27 – Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation n = 2 – Komplettes Therapieansprechen n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 23.10.2014 initiiert; die geplante Studiendauer betrug 30 Monate ab dem ersten Patienteneinschluss.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 07.09.2016 frühzeitig aufgrund der vorliegenden statistischen Signifikanz im Gesamtüberleben von Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie auf Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) vorzeitig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
ALT: Alanin-Aminotransferase; APaT: All Patients as Treated; AST: Aspartat-Aminotransferase; CPS: Combined Positive Score; CSR: Klinischer Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; CYP: Cytochrome P450; DMC: Data Monitoring Committee; 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; FFPE: Formalin Fixed Paraffin Embedded; HEA: Health Economic Assessment; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; INR: International Normalized Ratio; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Integriertes Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; NYHA: New York Heart Association; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS2: Überleben bis zur zweiten Progression der Krebserkrankung; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; SOC: Systemorganklasse; ULN: Oberer Normwert; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem.		

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

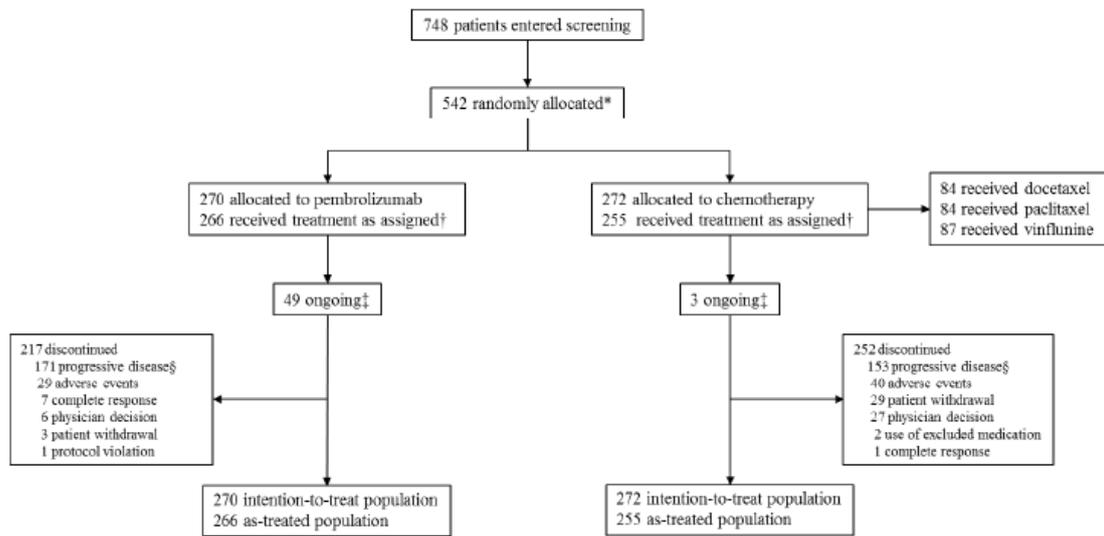


Abbildung 41: Flow Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 045 nach Bellmunt et al. (32)

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 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 045

Studie: KEYNOTE 045

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. (37)	B, KEYNOTE 045

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:

Es handelt sich um eine randomisierte 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 nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

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:

In der Studie KEYNOTE 045 waren Patienten und behandelte Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert, es wurde als niedrig eingestuft.

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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

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:

Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Somit wird aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

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

Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt.

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

Die Rücklaufquote der Fragebögen EORTC QLQ-C30 zu Woche 9 lag bei 75,2 % im Pembrolizumab-Arm und 68,8 % im Chemotherapie-Arm. Dies entspricht einem Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den beiden Studienarmen von 6,4 Prozentpunkten. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 9 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 92,6 % im Pembrolizumab-Arm und 86,6 % im Chemotherapie-Arm („Compliance per Protocol“). Zudem besteht Potenzial für eine informative Zensurierung.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensurierung als hoch zu bewerten.

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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

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

Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt.

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:

Die Rücklaufquote der Fragebögen zu Woche 9 war zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 18.01.2017 für beide Instrumente (EORTC QLQ-C30 sowie EQ-5D VAS) identisch und lag bei 75,2 % im Pembrolizumab-Arm und 68,8 % im Chemotherapie-Arm. Der Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den beiden Studienarmen entspricht 6,4 Prozentpunkten. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 9 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 92,6 % im Pembrolizumab-Arm und 86,6 % im Chemotherapie-Arm („Compliance per Protocol“). Zudem besteht Potential für eine informative Zensurierung.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensurierung als hoch zu bewerten.

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

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

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

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 045 umfasst die APaT-Population im Pembrolizumab-Arm 266 Patienten (ITT N = 270) und im Chemotherapie-Arm 255 Patienten (ITT N = 272). Diese Abweichung vom ITT Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

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:

Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein.

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

Begründung für die Einstufung:

Trotz der Anwendung von geeigneten statistischen Methoden, die die unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab verzerren.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:
