Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.10.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 17
4.2 Methodik ... 31
4.2.1 Fragestellung ... 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 32
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 40
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 40
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte ... 41
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden ... 51
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 74
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 86
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 87
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 88
4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik – RCT ... 93

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 120
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT 125
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 147
4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen 149
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) 169
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 179
4.3.2 Weitere Unterlagen 185
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 185
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 185
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 185
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 186
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 186
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 188
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 189
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 189
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 189
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 190
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 190
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 191
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 192
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 192
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 192
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 192
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 192
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 193
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 193
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 194
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 194
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 195
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 200
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 200
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 200
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 201
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 201
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 201
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 202
4.7 Referenzliste 204
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 211

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 215
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 218
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 220
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 308
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... 327

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 34
Tabelle 4-2: Skalen des EORTC QLQ-H&N35 45
Tabelle 4-3: Gründe für das Fehlen von Werten für den EORTC QLQ-C30 zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 040 54
Tabelle 4-4: Gründe für das Fehlen von Werten für den EORTC QLQ-H&N35 zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 040 54
Tabelle 4-5: Gründe für das Fehlen von Werten für den EQ-5D VAS zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 040 55
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 61
Tabelle 4-7: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 040 63
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-15: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Cetuximab und Docetaxel in der Studie KEYNOTE 040 85
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben 88
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik 94
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-25: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 9 104
Tabelle 4-26: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu Woche 9 ... 105
Tabelle 4-27: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu Woche 9 106
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 9 107
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-H&N35 zu Woche 9 110
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EQ-5D VAS zu Woche 9 113
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-33: Übersicht der Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 040 für die TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 % 118
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 121
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse 125
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 139

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 143

Tabelle 4-47: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen..... 148

Tabelle 4-48: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)..... 150

Tabelle 4-49: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)..... 150

Tabelle 4-50: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und dem EQ-5D VAS) (Teil 1) 151

Tabelle 4-51: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und dem EQ-5D VAS) (Teil 2) 152

Tabelle 4-52: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und dem EQ-5D VAS) (Teil 3) 153

Tabelle 4-53: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und dem EQ-5D VAS) (Teil 4) 154

Tabelle 4-54: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teil 1) 155

Tabelle 4-55: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teil 2) 155

Tabelle 4-56: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) (Teil 1)..... 156

Tabelle 4-57: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) (Teil 2) 156
Tabelle 4-58: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teil 1) 157
Tabelle 4-59: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teil 2) 157
Tabelle 4-60: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (Teil 1) 158
Tabelle 4-61: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (Teil 2) 158
Tabelle 4-62: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Teil 1) 159
Tabelle 4-63: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Teil 2) 160
Tabelle 4-64: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Teil 3) 161
Tabelle 4-65: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Teil 4) 161
Tabelle 4-66: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (Teil 1) 162
Tabelle 4-67: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (Teil 2) 163
Tabelle 4-68: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (Teil 3) 164
Tabelle 4-69: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (Teil 4) 164
Tabelle 4-70: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (Teil 1) 165
Tabelle 4-71: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (Teil 2) 166

Tabelle 4-72: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (Teil 3) 167

Tabelle 4-73: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (Teil 4) 167

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala „Schmerzen“ 169

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala „Verstopfung“ 170

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskala „Krankheitsgefühl“ 171

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskala „Gewichtsabnahme“ 172

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie 173

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala „Körperliche Funktion“ 174

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala „Rollenfunktion“ 175

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ 176

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ 177

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ 178

Tabelle 4-84: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 040 182

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 186

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 186

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 187

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 187
Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 188
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 190
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 190
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 191
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 193
Tabelle 4-94: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie auf Endpunktebene 196
Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 200
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 040 308
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 040 328

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung] ... 60

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 040 ... 91

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 040 ... 92

Abbildung 5: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmitteleinnahme der Studie KEYNOTE 040 ... 100

Abbildung 6: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Kaplan-Meier-Kurve für die Studie KEYNOTE 040 ... 117

Abbildung 7: Zeit bis zur ersten Folgetherapie: Kaplan-Meier-Kurve für die Studie KEYNOTE 040 ... 118

Abbildung 8: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 040 ... 128

Abbildung 9: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 040 ... 129

Abbildung 10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 040 ... 130

Abbildung 11: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 040 ... 131

Abbildung 12: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 040 ... 134

Abbildung 13: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 040 ... 135

Abbildung 14: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Endokrine Erkrankungen“ bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 040 ... 136

Abbildung 15: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 040 ... 137

Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 040 ... 144

Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 040 ... 145

Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 040 146
Abbildung 19: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 040 326

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASaT	All Subjects as Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BSC	Best Supportive Care
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom-P450
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
ECI	Events of Clinical Interest
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
(e)EORTC QLQ-C30	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
(e)EORTC QLQ-H&N35	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35
(e)EQ-5D	(Electronic) EuroQoL-5 Dimensions
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

Abkürzung	**Bedeutung**
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
Gy	Gray
HBsAg	Hepatitis B Oberflächenantigen
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IHC	Immunhistochemie
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
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	Interaktives Web Response System
KI	Konfidenzintervall
m^2	Quadratmeter
MAR	Missing at Random
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechenbar)

Abkürzung	**Bedeutung**
NSAID	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente)
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS2	Progression Free Survival 2 (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie)
PRO	Patient Reported Outcome (Patienten-berichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
SAP	Statistischer Analyse Plan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	Treatment of Physician’s Choice (Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes)
TPS	Tumor Proportion Score
TTP	Time to Progression (Zeit bis zum Progress)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	**Bedeutung**
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
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 4.1)

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

MSD folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation als zVT. In der bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 040 stehen im Kontrollarm drei Behandlungsoptionen zur Verfügung: Methotrexat, Docetaxel und Cetuximab. Von diesen drei Studienmedikationen ist nur Methotrexat in Deutschland zugelassen. In der deutschen Versorgungsrealität kommen alle Behandlungsoptionen – trotz der fehlenden Zulassung von Docetaxel und Cetuximab in diesem Anwendungsgebiet in Deutschland – zur Anwendung (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Aus Sicht von MSD repräsentieren daher zusätzlich zu Methotrexat die beiden in Deutschland Off-Label eingesetzten Therapieoptionen Docetaxel und Cetuximab die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes, sofern für den Off-Label Use eine plausible medizinische Rationale vorliegt. Diese wird über den sogenannten TPC Survey abgefragt (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

Infolgedessen erfolgt die Beantwortung der Fragestellung gegenüber der vom G-BA vornehmlich benannten Therapieoption Methotrexat sowie gegenüber Cetuximab und Docetaxel sofern für den Off-Label Use eine plausible medizinische Rationale vorliegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur die Subpopulation der Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) herangezogen.

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

Neben internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche anhand verschiedener Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und das ICTRP-Suchportal durchgeführt.

Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 040 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des

medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei der KEYNOTE 040 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Diese zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Standardtherapie (Methotrexat, Cetuximab oder Docetaxel) ab. Neben dem Gesamtüberleben, dem primären Endpunkt der Studie, stehen auch patientenrelevante Endpunkte zu den oben genannten Nutzendimensionen zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab. Für die Studie KEYNOTE 040 liegt ein Datenschnitt (15. Mai 2017) vor, welcher für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-A gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Gesamtüberleben • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score		

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 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 040 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 040 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Standardtherapie (Methotrexat, Cetuximab oder Docetaxel) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Entsprechend dem Zulassungstext werden in diesem Nutzendossier ausschließlich die Daten für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie dargestellt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), humanem Papillomviren (HPV)-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Status (stark positiv vs. nicht stark positiv) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder patientenindividuell bestimmte Standardtherapie. Im Folgenden wird für die Vergleichstherapie zur Vereinfachung lediglich der Begriff „Standardtherapie“ verwendet. Als Standardtherapie standen die drei nachfolgenden Therapieoptionen zur Auswahl:

- Methotrexat 40 mg/m^2 an Tag 1, 8 und 15 alle drei Wochen
- Docetaxel 75 mg/m^2 an Tag 1 alle drei Wochen
- Cetuximab 400 mg/m^2 an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus

Die Zuteilung zur Standardtherapie erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes. Die medizinische Rationale für die Zuordnung wurde prospektiv mittels standardisierten Erhebungsbogen dokumentiert (TPC Survey). Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Subpopulation umfasst alle Patienten, für die eine Behandlung mit Methotrexat oder – bei Vorliegen einer plausiblen medizinischen Rationale für den Off-Label Use – eine Behandlung mit Docetaxel bzw. Cetuximab in Frage kam. Somit umfasst der Vergleichsarm in der Studie KEYNOTE 040 Therapieoptionen, die in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen und der Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

Die Studie KEYNOTE 040 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik,

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert die Tabelle 4-B.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,34; 0,85]; p = 0,008). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zur Standardtherapie um 46,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 11,6 Monaten und bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 7,9 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 46,9 % im Pembrolizumab-Arm und 26,9 % im Standardtherapie-Arm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,38; 95 %-KI: [0,15; 0,94]; p = 0,037).

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,51; 95 %-KI: [0,34; 0,79]; p = 0,002) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 6,9 Monaten und bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 2,7 Monaten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in keiner Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse gesamt, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) sowie Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen.

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich in folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
    - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 13,9 Wochen vs. 3,9 Wochen; HR = 0,60; 95 %-KI: [0,37; 0,97]; p = 0,037
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
    - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 30,7 Wochen vs. 12,1 Wochen; HR = 0,47, 95 %-KI: [0,24; 0,91]; p = 0,026

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich in folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie:

- Endokrine Erkrankungen
    - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht; HR = 8,52; 95 %-KI: [1,10; 65,78]; p = 0,040
- Psychiatrische Erkrankungen
    - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht; HR = 3,55; 95 %-KI: [1,01; 12,47]; p = 0,048

Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 43,3 Wochen vs. nicht erreicht; HR = 4,38; 95 %-KI: [1,28; 14,98]; p = 0,019).

Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 040

Studie: KEYNOTE 040[b]	Pembrolizumab			Standardtherapie[a]			Pembrolizumab vs. Standardtherapie[a]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Gesamtüberleben[h]	55	35 (63,6)	11,6 [8,2; 20,1]	54	46 (85,2)	7,9 [2,8; 9,2]	0,54 [0,34; 0,85]	0,008
Krankheitssymptomatik[i]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	55	39 (70,9)	2,1 [1,4; 3,5]	47	15 (31,9)	2,3 [1,4; 6,5]	1,41 [0,74; 2,66]	0,296
Übelkeit und Erbrechen	55	19 (34,5)	Not reached [3,5; -]	47	11 (23,4)	6,1 [1,4; -]	0,76 [0,35; 1,63]	0,474
Schmerzen	55	29 (52,7)	4,3 [2,2; 9,9]	47	18 (38,3)	2,4 [1,2; 8,7]	0,76 [0,40; 1,44]	0,395
Dyspnoe	55	21 (38,2)	Not reached [3,5; -]	47	15 (31,9)	2,4 [1,4; -]	0,62 [0,30; 1,28]	0,194
Schlaflosigkeit	55	27 (49,1)	4,8 [3,1; 9,9]	47	12 (25,5)	4,5 [2,1; -]	1,14 [0,54; 2,42]	0,731
Appetitverlust	55	31 (56,4)	4,9 [2,4; 8,9]	47	12 (25,5)	6,1 [1,4; -]	1,22 [0,58; 2,58]	0,594
Verstopfung	55	24 (43,6)	6,3 [2,6; -]	47	12 (25,5)	6,3 [1,4; -]	0,91 [0,44; 1,92]	0,811
Diarrhö	55	13 (23,6)	Not reached [6,3; -]	47	9 (19,1)	Not reached [1,6; -]	0,42 [0,16; 1,07]	0,070
Finanzielle Schwierigkeiten	55	12 (21,8)	Not reached [-; -]	47	6 (12,8)	Not reached [-; -]	0,84 [0,30; 2,31]	0,730
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen								
Schmerzen	55	22 (40,0)	4,9 [2,2; -]	47	9 (19,1)	Not reached [2,1; -]	1,54 [0,66; 3,59]	0,313
Schluckprobleme	55	28 (50,9)	4,8 [2,8; 7,3]	47	10 (21,3)	6,1 [2,8; -]	1,39 [0,64; 3,00]	0,401
Gefühlsstörungen	55	29 (52,7)	3,4 [1,5; 5,2]	47	11 (23,4)	3,4 [1,5; -]	1,29 [0,61; 2,70]	0,509
Sprachprobleme	55	34 (61,8)	2,8 [1,4; 4,9]	47	16 (34,0)	1,6 [0,8; -]	1,00 [0,53; 1,89]	1,000
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	55	28 (50,9)	3,6 [2,1; 10,1]	47	18 (38,3)	2,8 [0,8; 4,8]	0,67 [0,36; 1,26]	0,218
Probleme mit Sozialkontakten	55	26 (47,3)	4,4 [1,4; -]	47	16 (34,0)	2,1 [1,2; -]	0,93 [0,49; 1,80]	0,839
Verminderte Sexualität	55	28 (50,9)	2,5 [1,4; 9,3]	47	9 (19,1)	Not reached [1,4; -]	1,92 [0,85; 4,35]	0,117
Zahnprobleme	55	21 (38,2)	8,4 [3,5; -]	47	10 (21,3)	7,9 [2,1; -]	0,85 [0,39; 1,84]	0,679
Probleme beim Mundöffnen	55	21 (38,2)	7,9 [3,5; -]	47	10 (21,3)	4,5 [2,3; -]	1,37 [0,60; 3,14]	0,451
Mundtrockenheit	55	22 (40,0)	10,6 [2,6; -]	47	9 (19,1)	4,5 [2,3; -]	1,37 [0,60; 3,12]	0,452
Klebriger Speichel	55	21 (38,2)	10,4 [3,4; -]	47	15 (31,9)	2,3 [1,4; -]	0,56 [0,27; 1,16]	0,121
Husten	55	23 (41,8)	6,2 [2,1; -]	47	10 (21,3)	4,8 [2,8; -]	0,93 [0,42; 2,03]	0,851
Krankheitsgefühl	55	29 (52,7)	4,9 [2,8; 8,4]	47	13 (27,7)	1,5 [1,4; -]	0,91 [0,45; 1,82]	0,789

Studie: KEYNOTE 040[b]	Pembrolizumab			Standardtherapie[a]			Pembrolizumab vs. Standardtherapie[a]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Schmerzmitteleinnahme	55	7 (12,7)	Not reached [-; -]	47	1 (2,1)	Not reached [-; -]	2,99 [0,36; 24,73]	0,310
Nahrungsergänzungs-mitteleinnahme	55	11 (20,0)	Not reached [10,0; -]	47	11 (23,4)	Not reached [1,5; -]	0,38 [0,15; 0,94]	0,037
Ernährungssondeneinsatz	55	6 (10,9)	Not reached [14,8; -]	47	5 (10,6)	Not reached [-; -]	0,54 [0,14; 2,02]	0,356
Gewichtsabnahme	55	19 (34,5)	8,9 [4,9; -]	47	10 (21,3)	7,9 [4,8; -]	0,84 [0,37; 1,90]	0,680
Gewichtszunahme	55	25 (45,5)	4,6 [1,9; 11,5]	47	10 (21,3)	3,7 [2,1; -]	1,71 [0,75; 3,90]	0,198
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	55	33 (60,0)	3,6 [2,1; 7,6]	47	15 (31,9)	3,4 [1,4; -]	1,01 [0,52; 1,98]	0,967
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	55	35 (63,6)	3,5 [1,4; 4,9]	47	17 (36,2)	2,8 [0,9; 4,2]	1,04 [0,56; 1,95]	0,895
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod[j]	55	44 (80,0)	6,9 [4,9; 10,3]	54	50 (92,6)	2,7 [2,2; 4,8]	0,51 [0,34; 0,79]	0,002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[i]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Allgemeiner Gesundheitszustand	55	28 (50,9)	4,9 [1,5; 16,2]	47	12 (25,5)	Not reached [0,8; -]	1,16 [0,57; 2,39]	0,680
Körperliche Funktion	55	27 (49,1)	4,9 [2,5; -]	47	13 (27,7)	13,4 [1,4; 16,8]	1,21 [0,57; 2,56]	0,624
Rollenfunktion	55	31 (56,4)	3,6 [1,4; 7,6]	47	13 (27,7)	3,5 [1,4; -]	0,98 [0,49; 1,96]	0,957
Emotionale Funktion	55	30 (54,5)	3,5 [1,5; -]	47	9 (19,1)	Not reached [2,1; -]	1,79 [0,81; 3,95]	0,149
Kognitive Funktion	55	28 (50,9)	4,4 [2,1; 6,3]	47	15 (31,9)	2,8 [0,9; 6,3]	0,72 [0,36; 1,47]	0,370
Soziale Funktion	55	25 (45,5)	6,1 [2,1; -]	47	12 (25,5)	3,5 [1,4; -]	0,94 [0,45; 1,97]	0,866
Unerwünschte Ereignisse[k]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	55	55 (100,0)	1,0 [0,3; 2,7]	50	47 (94,0)	1,0 [0,6; 1,7]	0,88 [0,60; 1,31]	0,541
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[l]	55	27 (49,1)	30,6 [12,6; -]	50	20 (40,0)	39,6 [10,9; -]	1,07 [0,60; 1,92]	0,813
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5)	55	36 (65,5)	18,9 [6,4; 44,6]	50	29 (58,0)	8,9 [3,1; -]	0,80 [0,49; 1,31]	0,378
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	55	7 (12,7)	Not reached [70,6; -]	50	7 (14,0)	Not reached [-; -]	0,66 [0,22; 1,92]	0,440
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse[m]								
Endokrine Erkrankungen	55	12 (21,8)	Not reached [38,7; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	8,52 [1,10; 65,78]	0,040
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	35 (63,6)	13,9 [5,7; 22,3]	50	35 (70,0)	3,9 [1,7; 12,3]	0,60 [0,37; 0,97]	0,037
Psychiatrische Erkrankungen	55	14 (25,5)	Not reached [35,0; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	3,55 [1,01; 12,47]	0,048

Studie: KEYNOTE 040[b]	Pembrolizumab			Standardtherapie[a]			Pembrolizumab vs. Standardtherapie[a]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	21 (38,2)	30,7 [24,7; -]	50	21 (42,0)	12,1 [3,3; -]	0,47 [0,24; 0,91]	0,026
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
AEOSI	55	17 (30,9)	43,3 [22,3; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	4,38 [1,28; 14,98]	0,019
Schwerwiegende AEOSI	55	3 (5,5)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	2,55 [0,26; 24,62]	0,418
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3–5)	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 wurde für jeden Patienten vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Therapien ausgewählt: Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab. In den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung der Therapieoption Methotrexat zugeteilt wurden. Außerdem wurden die Patienten berücksichtigt, die den Off-Label-Therapien Cetuximab bzw. Docetaxel zugeteilt wurden, wenn für diese Patienten eine plausible medizinische Rationale vorlag (TPC).

b: Datenschnitt: 15. Mai 2017

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (Positiv vs. Negativ) und PD-L1 Status (Stark positiv vs. Nicht stark positiv).

f: für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.

g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

h: Anzahl der Patienten: ITT, TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %; mediane Beobachtungsdauer: 11,6 Monate im Pembrolizumab-Arm, 6,2 Monate im Standardtherapie-Arm.

i: Anzahl der Patienten: FAS; TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %

j: Anzahl der Patienten: ITT, TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %

k: Anzahl der Patienten: ASaT, TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %

l: Mediane Beobachtungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses: 7,1 Monate im Pembrolizumab-Arm, 4,5 Monate im Standardtherapie-Arm.

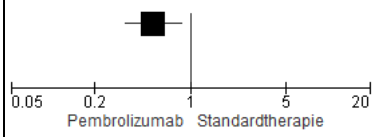
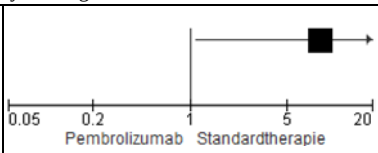
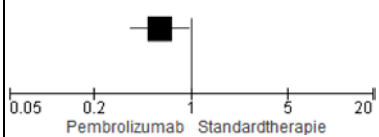
m: Es werden nur Ereignisse nach Systemorganklasse mit signifikanten Effekten gelistet.

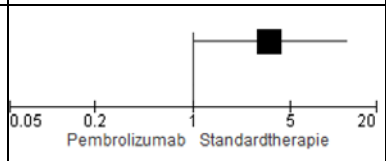
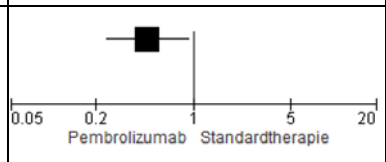
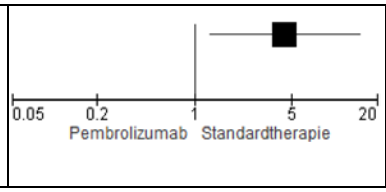
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; FAS: Full Analysis Set; HPV: Humane Papillomviren; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician`s Choice

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Auf Basis der berichteten Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1) der Studie KEYNOTE 040 lässt sich wie in Tabelle 4-C dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie auf Endpunktebene feststellen.

Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Mediane Ereigniszeit**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie[a]**	**Wahrschein-lichkeit des Zusatz-nutzens**
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,54 [0,34; 0,85] p = 0,008 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 11,6 Monate vs. 7,9 Monate Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 46,9 % vs. 26,9 %	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-H&N35	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Nahrungsergänzungs-mitteleinnahme: Hazard Ratio 0,38 [0,15; 0,94] p = 0,037 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Hazard Ratio 0,51 [0,34; 0,79] p = 0,002 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 6,9 Monate vs. 2,7 Monate	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (Mediane Behandlungsdauer: 4,2 Monate vs. 1,8 Monate)				
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse				
Endokrine Erkrankungen	Hazard Ratio 8,52 [1,10; 65,78] p = 0,040 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Hazard Ratio 0,60 [0,37; 0,97] p = 0,037 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 13,9 Wochen vs. 3,9 Wochen	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Mediane Ereigniszeit**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie[a]**	**Wahrschein-lichkeit des Zusatz-nutzens**
Psychiatrische Erkrankungen	Hazard Ratio 3,55 [1,01; 12,47] p = 0,048 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hazard Ratio 0,47 [0,24; 0,91] p = 0,026 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 30,7 Wochen vs. 12,1 Wochen	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Ereignisse (AEOSI)				
AEOSI	Hazard Ratio 4,38 [1,28; 14,98] p = 0,019 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 43,3 Wochen vs. nicht erreicht	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt

a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 wurde für jeden Patienten vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Therapien ausgewählt: Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab. In den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung der Therapieoption Methotrexat zugeteilt wurden. Außerdem wurden die Patienten berücksichtigt, die den Off-Label-Therapien Cetuximab bzw. Docetaxel zugeteilt wurden, wenn für diese Patienten eine plausible medizinische Rationale vorlag (TPC).

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; Am-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician`s Choice

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie wie folgt:

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,34; 0,85]; p = 0,008). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zur Standardtherapie um 46,0 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 11,6 Monate im Pembrolizumab-Arm und 7,9 Monate im Standardtherapie-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 therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

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

Krankheitssymptomatik

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,38; 95 %-KI: [0,15; 0,94]; p = 0,037).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-H&N35 Fragebogens 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 den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,51; 95 %-KI: [0,34; 0,79]; p = 0,002) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod betrug 6,9 Monate im Pembrolizumab-Arm und 2,7 Monate im Standardtherapie-Arm.

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

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer moderaten und nicht nur geringfügigen bis deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden.

Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine Verringerung von nicht schwerwiegender bzw. eine Abschwächung schwerwiegender Symptome 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 geringen bis beträchtlichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich in den Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR = 0,60; 95 %-KI:

[0,37; 0,97], p = 0,037) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (HR = 0,47; 95 %-KI: [0,24; 0,91], p = 0,026) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Dem stehen in den Systemorganklassen „Endokrine Erkrankungen“ (HR = 8,52; 95 %-KI: [1,10; 65,78], p = 0,040) und „Psychiatrische Erkrankungen“ (HR = 3,55; 95 %-KI: [1,01; 12,47], p = 0,048) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber. Bei den AEOSI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR = 4,38; 95 %-KI: [1,28; 14,98]; p = 0,019). Insgesamt treten die unerwünschten Ereignisse unter Pembrolizumab erst sehr spät auf.

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 relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Vergleich zur Standardtherapie, die durch die negativen Effekte bei den Endokrinen Erkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen – die zudem sehr spät auftreten – nicht infrage gestellt werden. In der Gesamtschau verbleiben **positive und negative Effekte** von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko erheblich und führt zu einer Verringerung von nicht schwerwiegender bzw. zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bei sehr guter Verträglichkeit. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen 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. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird. Es ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Im klinischen Alltag existiert bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard nach Versagen einer Platin-basierten Therapie bei rezidivierendem oder metastasierendem

Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass einige Medikamente Off-Label angewandt werden, so wie z. B. der gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) zielgerichtete Antikörper Cetuximab in der Monotherapie oder das Taxan Docetaxel (siehe auch Ausführungen in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2). Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe. 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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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 rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %), deren Erkrankung rezidivierend oder metastasierend ist und die während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie fortschreitet.

Intervention

Für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder 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

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation als zVT (3). In der bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 040 stehen im Kontrollarm drei Behandlungsoptionen zur Verfügung: Methotrexat, Docetaxel und Cetuximab. Von diesen drei Studienmedikationen ist nur Methotrexat in Deutschland zugelassen. In der deutschen Versorgungsrealität kommen alle Behandlungsoptionen – trotz der fehlenden Zulassung von Docetaxel und Cetuximab in diesem Anwendungsgebiet in Deutschland – zur Anwendung (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Aus Sicht von MSD repräsentieren daher zusätzlich zu Methotrexat die beiden in Deutschland Off-Label eingesetzten Therapieoptionen Docetaxel und Cetuximab die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes, sofern für den Off-Label Use eine plausible medizinische Rationale vorliegt. Diese wird über den sogenannten TPC Survey abgefragt (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich 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 (4).

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien 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.

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %), deren Erkrankung rezidivierend oder metastasierend ist und die während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie fortschreitet. Die Prüfintervention ist eine Monotherapie mit Pembrolizumab, welche gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1, 2).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation als zVT (3). In der bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 040 stehen im Kontrollarm drei Behandlungsoptionen zur Verfügung: Methotrexat, Docetaxel und Cetuximab. Von diesen drei Studienmedikationen ist nur Methotrexat in Deutschland zugelassen. In der deutschen Versorgungsrealität kommen alle Behandlungsoptionen – trotz der fehlenden Zulassung von Docetaxel und Cetuximab in diesem Anwendungsgebiet in Deutschland – zur Anwendung (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Aus Sicht von MSD repräsentieren daher zusätzlich zu Methotrexat die beiden in Deutschland Off-Label eingesetzten Therapieoptionen Docetaxel und Cetuximab die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes, sofern für den Off-Label Use eine plausible medizinische Rationale vorliegt. Diese wird über den sogenannten TPC Survey abgefragt (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

Es werden randomisierte kontrollierte Studien, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2) berichten, eingeschlossen. 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. Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-1).

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (1, 2)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Gesamtüberleben • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score		

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 erfolgt in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane. Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (5). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank

wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP-Suchportal mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: 1.) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierter Publikationen, 2.) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien, wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 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/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[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.

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

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie wird anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Hautfarbe, Region, Raucherstatus, Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes, ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status, Vorliegen von Hirnmetastasen, Ausdehnung des Primärtumors, Ausmaß des Lymphknotenbefalls, Ausmaß der Metastasierung, Krankheitsstadium, Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung, vorherige Therapielinien, vorherige Strahlentherapien und vorherige onkologische Eingriffe.

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 (4).

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

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (6). Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (6). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt.

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 (7). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen 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 (8), EORTC QLQ-H&N35 (9, 10) und der EQ-5D VAS (11). Außerdem wird die Zeit bis zur ersten Folgetherapie unter der Krankheitssymptomatik dargestellt, da das Einleiten einer weiteren onkologischen Therapie eine Belastung für den Patienten darstellt.

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (8, 12-14). 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 „Allgemeiner Gesundheitszustand“ zusammengefasst werden.

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet 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 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (15).

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie deren Bedeutung für Patienten und ihre Lebensqualität näher erläutert.

Erschöpfung (Fatigue)

Die Fatigue ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Erschöpfung, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (16). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit, sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (16, 17). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (18). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit, führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (18). Die Fatigue ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das deren Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (17, 19-21).

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (22). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (23). Während Erbrechen eindeutig durch das Hervorbringen verdauter Nahrung oder Mageninhalt durch die Speiseröhre und aus dem Mund heraus beschrieben wird, ist eine Definition von Übelkeit eher ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder des Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann und oft mit einem widerwärtigen Geschmack oder Geruch verbunden ist (24). Während die Kontrolle der

Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (23).

Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (25). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (25). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich jeder Krebspatient davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (26, 27).

Dyspnoe

Die Dyspnoe ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet, und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (28). Die Dyspnoe gehört zu den Symptomen, die von Krebspatienten am schlimmsten wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

Schlaflosigkeit

Eine Unterbrechung der Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen des Alltags. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (29). Schätzungen zu Folge leiden 30 bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (30, 31).

Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (32). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (33, 34). In der Folge werden Lebensaktivitäten eingeschränkt, aus denen sich Beeinträchtigungen psychosozialer Faktoren ergeben können. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patienten

durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und deren Lebensqualität eingeschränkt (33).

Finanzielle Schwierigkeiten

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt gemäß Sozialgesetzbuch (SGB) V betrachtet und wird somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

EORTC QLQ-H&N35

Der EORTC QLQ-H&N35 beschreibt speziell die erkrankungsspezifische Lebensqualität von Patienten mit Kopf- und Halstumoren und stellt einen Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30 dar. Er ist auf die Belange und Bedürfnisse von onkologischen Patienten mit Kopf- und Halstumoren abgestimmt und fokussiert hier auf die relevanten körperlichen, emotionalen und sozialen Probleme. Der EORTC QLQ-H&N35 wurde in zahlreichen Studien in mehreren Ländern getestet und hinsichtlich der Reliabilität und Validität geprüft (35-37).

Er umfasst 35 krankheitsspezifische Fragen, wobei jeweils auf die Beschwerdesymptomatik der vorangehenden Woche eingegangen wird. Dabei berichten die Patienten über die nachfolgend beschriebenen Symptome und wie stark sie diese während der letzten Woche empfunden haben. Der EORTC QLQ-H&N35 beinhaltet sieben Skalen, die sich auf Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, das öffentliche und soziale Umfeld sowie die Sexualität beziehen und sich aus mehreren Fragen zusammensetzen (vgl. Tabelle 4-2). Weitere elf Skalen bestehen aus Einzelfragen zu Zahnproblemen, Problemen beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme sowie Gewichtszunahme (38).

Tabelle 4-2: Skalen des EORTC QLQ-H&N35

Skala	**Items**
Schmerzen	Schmerzen im Mund, Schmerzen im Kiefer, wunde Stellen im Mund, Halsschmerzen
Schluckprobleme	Probleme Flüssigkeiten, weiche Kost, feste Kost zu schlucken, Probleme mit Verschlucken
Gefühlsstörungen	Geschmacks- und Geruchssinn
Sprachprobleme	Heiserkeit, Schwierigkeiten mit anderen Leuten zu sprechen oder am Telefon zu sprechen
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	Allgemeine Schwierigkeiten beim Essen, Essen im Beisein der Familie oder anderer Personen, Genießen einer Mahlzeit
Probleme mit Sozialkontakten	Erscheinungsbild, Schwierigkeiten im Umgang mit Familie, Freunden und anderen Personen, Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt mit Familie oder Freunden
Verminderte Sexualität	Interesse und Erfüllung

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 (15).

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 sowie deren Bedeutung für Patienten und ihre Lebensqualität näher erläutert:

Schmerzen

Die Skala „Schmerz“ beinhaltet die Aspekte „Schmerzen im Mund“, „Schmerzen im Kiefer“, „wunde Stellen im Mund“ sowie „Halsschmerzen“ des EORTC QLQ-H&N35-Fragebogens. Schmerzen durch Kopf- und Halstumore werden oft unterschätzt und unterversorgt, obwohl diese sowohl vor, während als auch nach einer onkologischen Behandlung ein wesentliches Problem darstellen. Die häufigste Ursache für Schmerzen bei Patienten mit Kopf-Halskarzinomen ist eine orale Mukositis, die eine charakteristische Begleiterscheinung während einer Chemo- oder Strahlentherapie ist. Knapp 80 % der Patienten mit Kopf- und Halskarzinomen sind von einer Mukositis betroffen, wodurch sich die Lebensqualität des Patienten verschlechtert. Das Sprechen, Essen, Trinken und Schlucken fällt den Patienten aufgrund der Schmerzen zunehmend schwerer, sodass mitunter die Compliance und die Intensität der Dosierung gesenkt wird, was folglich eine Herabsetzung der Behandlungseffizienz nach sich zieht (39).

Schluckprobleme (Dysphagie)

Die Skala „Schluckprobleme“ beinhaltet die Aspekte „Probleme Flüssigkeiten zu schlucken“, „Probleme weiche Kost zu schlucken“, „Probleme feste Kost zu schlucken“ sowie

„Verschlucken“. Grundsätzlich versteht man unter dem klinischen Bild einer Dysphagie eine vorübergehende oder permanente Störung der oralen Nahrungsaufnahme (40). Bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren können Dysphagien durch eine tumorbedingte Verengung des Hals- und Rachenraums, durch chirurgische Entfernung von Muskel-, Knochen-, Knorpel- und Nervenstrukturen oder als Folge antineoplastischer Mittel, einschließlich Strahlen- und/oder Chemotherapie, hervorgerufen werden (41). Kopf- und Halstumore können weitreichende Auswirkungen auf die Schluckfunktion eines Patienten haben (42). Zu den Symptomen einer Dysphagie zählen Schmerzen, Husten oder Erstickungsangst bei der Nahrungsaufnahme, vermehrte Schluckversuche und Kurzatmigkeit (40). Eine Dysphagie kann zudem die Genesung nach der Behandlung stark beeinträchtigen, da sie Aspirationspneumonie, Dehydrierung, Unterernährung, schlechte Wundheilung und verminderte Toleranz gegenüber medizinischen Behandlungen hervorrufen kann. Die Lebensqualität der Patienten wird zudem durch psychosoziale Auswirkungen verschlechtert. Diese beinhalten soziale Isolation durch die eingeschränkte Teilnahme oder Nichtteilnahme an gesellschaftlichen Mahlzeiten. Der Einsatz von Sondennahrung, Ernährungsumstellung, adaptive Ausstattung oder Rehabilitationsstrategien für eine sichere und adäquate Nahrungsaufnahme können die Aufmerksamkeit des Patientenumfelds auf sich ziehen und soziale Ängste auslösen. Die Abhängigkeit von medizinischen Dienstleistern und Familienangehörigen bei der Grundversorgung können für den Patienten und dessen Umfeld eine zusätzliche Belastung darstellen (41).

Gefühlsstörungen (Geschmacks- und Geruchssinn)

Die Skala „Gefühlsstörungen“ beinhaltet die Aspekte „Geschmacks- und Geruchssinn“. Störungen im Geschmacks- und Geruchssinn gehören zu den häufigsten und beschwerlichsten Symptomen bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren. Diese Störungen können in Art und Schweregrad variieren und werden von den Patienten unterschiedlich erlebt. Typische Merkmale sind das völlige Fehlen der Geruchs- und Geschmackssinne, verringerte oder erhöhte Sensibilität, Verzerrungen des normalen Geruchs- und Geschmacksempfindens, das Vorhandensein von Phantomgeruch oder -geschmack oder anhaltende bittere oder metallische Empfindungen. Dies kann zur eingeschränkten Teilnahme am gesellschaftlichen Leben und an Freizeitaktivitäten führen und Frustrationen und Enttäuschungen über das Essen bis hin zu depressiven Gefühlen auslösen. Gefühlsstörungen sind damit signifikante unabhängige Prädiktoren der Lebensqualität der Betroffenen (43).

Sprachprobleme

Die Skala „Sprachprobleme“ beinhaltet die Aspekte „Heiserkeit“, „Schwierigkeiten mit anderen Leuten zu sprechen“ sowie „Schwierigkeiten am Telefon zu sprechen“. Bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren kann sich sowohl der Tumor selbst als auch seine Behandlung mit kombinierter Chemoradiotherapie nachteilig auf die Stimm- und Sprachergebnisse auswirken. Bei Patienten mit Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Oropharynx beeinträchtigen die Tumore vor allem die Artikulation und/oder die Sprache der Patienten, während bei Patienten mit Kehlkopfkrebs oft negative Auswirkungen auf die Stimmqualität auftreten. Die Behandlungseffekte der (Chemo-) Radiotherapie auf die Sprach- und Stimmqualität sind in erster Linie von der Strahlendosis auf die gefährdeten Organe in der

Umgebung des primären Tumors und der Lymphknoten abhängig. Wenn auch der Kehlkopf bestrahlt wird, kann eine Verschlechterung der Sprachqualität durch eine Beeinträchtigung der Stimmlippenvibration, eines unvollständigen glottischen Verschlusses, unzureichender Schmierung/Trockenheit der Kehlkopfschleimhaut, Muskelatrophie, Fibrose, Hyperämie und/oder durch Erythem hervorgerufen werden. Patienten beschweren sich dabei oft über erhöhte Stimmanstrengung sowie Rauchigkeit und Heiserkeit der Stimme. Verminderte Sprachverständlichkeit und beeinträchtigte Artikulation kann sich auf die tägliche Interaktion der Patienten auswirken und funktionelle und psychosoziale Probleme hervorrufen, die mit einer verminderten Lebensqualität verbunden sind (44).

Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen

Die Skala „Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen“ beinhaltet die Aspekte „Allgemeine Schwierigkeiten beim Essen“, „Essen im Beisein der Familie oder anderer Personen“ sowie „Genießen einer Mahlzeit“. Wie im Abschnitt zur Dysphagie bereits ausgeführt, führen Kopf- und Halstumore in der Folge sehr häufig zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Nahrungsaustritt aus Mund oder Nase und ständiges Verschlucken resultiert in sozialer Isolation wegen Peinlichkeit beim Essen (45), was wiederum die Lebensqualität der Patienten beeinflusst (46).

Probleme mit Sozialkontakten

Die Skala „Probleme mit Sozialkontakten“ beinhaltet die Aspekte „Erscheinungsbild“, „Schwierigkeiten im Umgang mit Familie“, „Schwierigkeiten im Umgang mit Freunden und anderen Personen“ sowie „Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt mit Familie oder Freunden“. Eine Beeinträchtigung oder gar der Verlust sozialer Kontakte, hat ohne Zweifel negative Auswirkungen auf die Lebensqualität des Betroffenen. Insbesondere bei tumorbedingten nicht korrigierbaren Entstellungen im Gesicht oder auftretenden Sprachstörungen fällt es den Patienten schwer, an sozialen Aktivitäten teilzunehmen (vgl. Abschnitt zu Sprachstörungen), was in zunehmender sozialer Isolation und depressiven Verlauf endet. Vielen Patienten isolieren sich von der Außenwelt, da sie sich für ihr Aussehen schämen oder anderen nicht zur Last fallen möchten. Tatsächlich werden diese Patienten aber auch aufgrund von Angst oder Ekelgefühlen von den Mitmenschen ausgeschlossen. Kommt es gar zu einem Gewebszerfall durch weiteres Fortschreiten des Tumors, ist dies mit einem starken Geruch verbunden. Sozialkontakte sind dann zunehmend schwieriger bis unmöglich (47).

Verminderte Sexualität

Die Skala „Verminderte Sexualität“ beinhaltet die Aspekte „Interesse“ und „Erfüllung“. Vor allem Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren benötigen oftmals Operationen, Radiotherapien oder beides. Diese Behandlungen haben schädliche Auswirkungen auf die Sexuelle Funktion der Krebspatienten (48). Obwohl noch ca. 85 % der Patienten mit Kopf- und Halstumoren ein moderates bis hohes Interesse an sexuellen Beziehungen haben, leidet die Mehrheit (58 %) unter Erregungsproblemen. Bei 58 % der Patienten finden gar keine sexuellen Aktivitäten mehr statt (48). Eine Beeinträchtigung der Sexualität wurde in einem großen Umfang mit einer Reduktion der Lebensqualität sowohl in Gesunden als auch in Krebspatienten assoziiert

(49, 50). Auch in Studien mit Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurden Probleme mit Intimität und sexuelle Dysfunktion mit einer schlechteren Lebensqualität und allgemeiner Gesundheit in Verbindung gebracht (51, 52). Beeinträchtigte oder fehlende Sexualität ist damit eine belastende Nebenwirkung für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

Zahnprobleme

Die Therapien zur Behandlung der Krebserkrankung (u.a. Operationen, Radiotherapien, Chemotherapien, Immuntherapien) können unerwünschte Nebenwirkungen mit unterschiedlichem Schweregrad im Bereich der Mundhöhle verursachen. Typische Folgekomplikationen sind entzündliche Parodontopathien, unspezifische Weichteilinfektionen, die orale Candidiasis, die orale Mukositis, die infizierte Osteoradionekrose sowie die so genannte radiogene Karies. Die radiogene Karies führt in der Regel zu einer ausgedehnten Destruktion der Zähne, so dass diese entfernt werden müssen. Zahnextraktionen in bestrahlten Knochen (insbesondere im Unterkiefer) können zu Osteradionekreose führen, welche die schwerste Strahlenfolge darstellt (53, 54). Während viele Nebenwirkungen der Krebsbehandlung zwischen 1 und 3 Jahren wieder verschwinden, haben der Zustand der Zähne und die Zahnerhaltung einen anhaltenden Einfluss auf die subjektive Lebensqualität (55).

Probleme beim Mundöffnen (Trismus)

Ein Trismus ist definiert als eine progressive tonische Kontraktion der Kaumuskulatur, was zu Problemen beim Mundöffnen führt (56). Laut Definition liegt ein Trismus vor, wenn der Patient seinen Mund weniger als 35 mm öffnen kann. Ungefähr 5-38 % der Patienten mit Kopf- und Halstumoren leiden an Trismus – jüngste Recherchen weisen jedoch auf eine deutlich höhere Inzidenz (38-42 %) hin. Ein Trismus kann zu Schwierigkeiten beim Beißen, Kauen, Sprechen und Lachen führen. Außerdem kann ein Trismus die Mundhygiene verschlechtern, was zu Karies und Parodontitis führt. Ein Trismus beeinträchtigt daher die allgemeine Lebensqualität der Patienten mit Kopf- und Halstumoren stark und kann zu einer Depression nach der Behandlung führen (56, 57).

Mundtrockenheit (Xerostomie), klebriger Speichel

Die häufigste durch die Bestrahlung der Kopf-Hals-Region verursachte Nebenwirkung ist die Mundtrockenheit, welche die Lebensqualität dieser Patienten dauerhaft beeinträchtigt. Ursache für die Mundtrockenheit ist die dosisabhängige Schädigung der im Bestrahlungsfeld liegenden Speicheldrüsen. Da die serösen Speicheldrüsen zuerst betroffen sind, tritt zunächst ein Zäherwerden des Speichels auf, das im weiteren Verlauf der Strahlentherapie in der Regel in eine unterschiedlich ausgeprägte Mundtrockenheit resultiert. Bei hohen Strahlendosen ist eine Wiederherstellung der Drüsenfunktion nicht mehr möglich. Die fehlende Befeuchtung durch den Speichel verursacht Probleme beim Sprechen und Essen. Darüber hinaus hat eine Mundtrockenheit gravierende Folgen für die Zahngesundheit. Aufgrund der Verminderung der Speichelproduktion und der Veränderung der Speichelzusammensetzung, haben Patienten eine ausgeprägte Kariesneigung, die ohne adäquate Behandlung innerhalb weniger Jahre zu einem vollständigen Zahnverlust führen kann (siehe auch Abschnitt zu Zahnproblemen) (53, 58).

Husten

Patienten mit Schluckbeschwerden haben ein erhöhtes Risiko für Aspiration (59). Darunter versteht man das Eindringen von Essen oder Trinken in die Atemwege. In der Folge kommt es bei den betroffenen Patienten oftmals zu einem starken Husten mit Abhusten während oder nach dem Schlucken. Dies geht während der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme mit einem Erstickungsgefühl einher. Langfristig führt das kontinuierliche Husten bei den Patienten zu Halsschmerzen und Schmerzen im Brustraum (60).

Krankheitsgefühl

Physische Beeinträchtigungen wie Schmerzen, Übelkeit oder extreme Müdigkeit führen häufig dazu, dass Krebspatienten auch emotionalem und psychosozialem Stress ausgesetzt sind. Krankheiten und Schmerzen können einen negativen Effekt auf das Gehirn und damit auf das Wohlbefinden und allgemeine Krankheitsgefühl des Patienten haben (61). Die Sorge vor der Zukunft, dem Leid und dem Tod ruft häufig eine tiefe Angst mit einer klinischen Depression hervor (62). Durch das anhaltende physische und seelische Krankheitsgefühl wird die Lebensqualität des Patienten stark beeinträchtigt.

Schmerzmitteleinnahme

Schmerzen haben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und fast jeder Patient wünscht sich eine weitgehende oder völlige Schmerzfreiheit (47). Etwa zwei Drittel aller onkologischen Patienten im ambulanten Bereich leiden an Schmerzen, die nur teilweise durch eine angemessene Schmerzmedikation behandelt werden können (63). Häufig werden von Patienten Ängste in Bezug auf eine Schmerzmittel- oder Morphinabhängigkeit geäußert. Außerdem haben viele Patienten davor Angst, dass Sie sich zu schnell an diese starken Schmerzmittel gewöhnen könnten und für sie zu einem späteren Zeitpunkt (bei noch stärkeren Schmerzen) keine wirksamen Schmerzmittel mehr zur Verfügung stünden. Aus diesem Grund ertragen manche Patienten unnötig Schmerzen (47).

Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsveränderung

Patienten mit Kopf-Hals Tumoren weisen oft eine Ernährungsstörung auf. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Von Bedeutung ist hierbei, dass die Patienten oft in einem schlechten Ausgangsernährungszustand zur Zeit der Diagnose und vor dem Start der Therapie sind. Dies kann einerseits an der Grunderkrankung und der diesbezüglich erfolgten Therapie liegen, anderseits aber auch an dem speziellen Problemklientel, aus dem diese Patienten häufig stammen (47). Darüber hinaus verursacht oder verschlimmert eine Chemo-Radiotherapie die Symptome, wie die Veränderung des Geschmackssinnes, Mukositis, Mundtrockenheit, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, was zu einer Verschlechterung der Unterernährung führt (64). Bei den meisten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren kann daher auf eine individuelle Ernährungstherapie nicht verzichtet werden. Dem Patienten sollte seinem Ernährungszustand entsprechend eine hochkalorische Diät oder eine supplementäre Kost zugeführt werden, damit der Patient eine ausreichende und ausgewogene Zufuhr von Proteinen und Kohlenhydraten erhält. Bei vielen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wird sich, gerade im Falle eines Rezidivs, wegen des vorbestehenden Passagehindernisses, eine adäquate Ernährung auf Dauer nur als hochkalorische Zusatzernährung über eine Sonde

zuführen lassen (47). Insgesamt führt eine Unter- bzw. Mangelernährung zu einer schlechteren Lebensqualität bei Krebspatienten – insbesondere bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, welche schwer zu behandeln sind. Ein besserer Ernährungszustand ist dementsprechend auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert (65). In einer Studie von Petruson et al. (2005) wurde gezeigt, dass Patienten mit einem Gewichtsverlust von 10 % über einen Zeitraum von 6 Monaten auch eine schwerwiegender Beeinträchtigung der Lebensqualität aufwiesen (66).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (67). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (68). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating for their current health-related quality of life state" dar (69). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren spielt eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier oft schwerwiegende Folgen mit sich ziehen.

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (70). Es werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Folgende spezifische unerwünschte Ereignisse werden des Weiteren in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet:

- Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse: Für unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen werden einzelne Systemorganklassen (kodiert nach MedDRA) betrachtet. Für die signifikanten Systemorganklassen werden die dokumentierten bevorzugten Begriffe (PT) dargestellt:
  - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Häufigkeit ≥ 10 %
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Häufigkeit ≥ 1 %
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): Häufigkeit ≥ 2 %
  - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Häufigkeit ≥ 1 %

  Der Vollständigkeit halber sind die gesamten PT dennoch abgelegt (71).
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Diese umfassen immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5). Für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gesamt, schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse und schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) werden einzelne Systemorganklassen inklusive aller PT (kodiert nach MedDRA) betrachtet.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Die Analysen, die für die relevante Studie KEYNOTE 040 für diese Nutzenbewertung durchgeführt wurden, basieren auf der TPC Subpopulation mit einem TPS ≥ 50 %. Diese Population besteht aus Patienten mit dem TPS ≥ 50 %, für die der Prüfarzt vor Randomisierung die Standardtherapie Methotrexat ausgewählt hat oder für die der Prüfarzt vor Randomisierung die beiden in Deutschland Off-Label eingesetzten Therapieoptionen Docetaxel/Cetuximab gewählt hat. Für den Off-Label Use muss allerdings eine plausible medizinische Rationale vorliegen, welche über den sogenannten TPC Survey abgefragt wurde (Details hierzu siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie KEYNOTE 040 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 nicht verstarben,

wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 15. Mai 2017 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der ITT-Population. Die Bestimmung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ). Die Behandlung wurde als Kovariable in das Model mit aufgenommen.

Der Anteil an Patienten, die wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung unter Standardtherapie auf die Behandlung mit einer anti-PD-1/PD-L1-Therapie gewechselt haben, beeinflusst in der Studie KEYNOTE 040 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 Standardtherapie. Das kann zu einer Überschätzung des Therapieeffekts der Standardtherapie führen. In Folge wird der Therapieeffekt von Pembrolizumab in der Auswertung der ITT-Analyse unterschätzt. Um den Einfluss eines Therapiewechsels zu untersuchen, wurden daher Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Methodik hierzu siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Neben dem Gesamtüberleben werden weitere Wirksamkeitsendpunkte ergänzend dargestellt:

Der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der ITT-Population. Die Bestimmung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ). Die Behandlung wurde als Kovariable in das Model mit aufgenommen.

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Objektive Ansprechrate basiert auf der ITT-Population. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wurde die Miettinen und Nurminen Methode (72) verwendet. Die Analyse war stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ). Für die Differenz der Objektiven Ansprechraten zwischen Pembrolizumab- und Standardtherapie-Arm wurden ein 95 %-KI und ein p-Wert angegeben.

Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur ersten dokumentierten Progression. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens basiert auf der ITT-Population. Es werden die Patienten ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten. Für die Endpunkte Dauer des Ansprechens sowie Zeit bis zum Ansprechen wird der Median dargestellt. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die verwendete Zeiteinheit ist Monat. Es wird außerdem die Anzahl der Patienten inklusive Prozentangaben mit einem Ansprechen ≥ 9 Monaten dargestellt.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für jede Subskala des Fragebogens EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 sowie für die EQ-5D VAS dargestellt. Die Auswertung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist definiert als Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten 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, des EORTC QLQ-H&N35 sowie für die EQ-5D VAS wird die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert geschätzt. Zusätzlich wird für die EQ-5D VAS die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 7 Punkte geschätzt, diese Auswertung wird jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Bestimmung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ). Die Behandlung wurde als Kovariable in das Model mit aufgenommen.

Ergänzend wird die Mittelwertdifferenz und das zugehörige 95 %-KI zu Woche 9 basierend auf dem cLDA Modell mit den Stratifizierungsfaktoren ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ) berichtet. Dieser Analysemethode liegt die Annahme zugrunde, dass die Grundlage für das systematische Fehlen von Werten anhand der erhobenen Merkmale erklärt werden kann (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 4-3, Tabelle 4-4, Tabelle 4-5). Stattdessen beziehen sich die Analysen auf Woche 9.

Tabelle 4-3: Gründe für das Fehlen von Werten für den EORTC QLQ-C30 zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 040

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab** **N[b] = 55** **N (%)**	**Standardtherapie** **N[b] = 47** **N (%)**
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studiec	16 (29,1)	26 (55,3)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	5 (9,1)	4 (8,5)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (2,1)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	5 (9,1)	6 (12,8)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	2 (3,6)	10 (21,3)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	2 (3,6)	1 (2,1)
Studienabbruch aus anderen Gründen	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)	1 (2,1)
Patient verstorben	1 (1,8)	0 (0,0)
Keine geplante Visite	1 (1,8)	3 (6,4)
Erwartete Vollständigkeit	39 (70,9)	21 (44,7)
Nicht vollständig	7 (12,7)	6 (12,8)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	1 (2,1)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,8)	3 (6,4)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	2 (3,6)	0 (0,0)
Andere	2 (3,6)	2 (4,3)
Trotz Visite keine Angabe	2 (3,6)	0 (0,0)
Vollständig	32 (58,2)	15 (31,9)
Compliance gemäß Protokolld	32 (82,1)	15 (71,4)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

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

PRO: Patient Reported Outcome; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-4: Gründe für das Fehlen von Werten für den EORTC QLQ-H&N35 zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 040

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab N[b] = 55 N (%)	Standardtherapie N[b] = 47 N (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	16 (29,1)	26 (55,3)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	5 (9,1)	4 (8,5)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (2,1)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	5 (9,1)	6 (12,8)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	2 (3,6)	10 (21,3)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	2 (3,6)	1 (2,1)
Studienabbruch aus anderen Gründen	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)	1 (2,1)
Patient verstorben	1 (1,8)	0 (0,0)
Keine geplante Visite	1 (1,8)	3 (6,4)
Erwartete Vollständigkeit	39 (70,9)	21 (44,7)
Nicht vollständig	7 (12,7)	6 (12,8)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	1 (2,1)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,8)	3 (6,4)

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab N[b] = 55 N (%)	Standardtherapie N[b] = 47 N (%)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	2 (3,6)	0 (0,0)
Andere	2 (3,6)	2 (4,3)
Trotz Visite keine Angabe	2 (3,6)	0 (0,0)
Vollständig	32 (58,2)	15 (31,9)
Compliance gemäß Protokoll[d]	32 (82,1)	15 (71,4)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
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
PRO: Patient Reported Outcome; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-5: Gründe für das Fehlen von Werten für den EQ-5D VAS zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 040

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab N[b] = 55 N (%)	Standardtherapie N[b] = 47 N (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	16 (29,1)	26 (55,3)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	5 (9,1)	4 (8,5)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (2,1)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	5 (9,1)	6 (12,8)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	2 (3,6)	10 (21,3)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	2 (3,6)	1 (2,1)
Studienabbruch aus anderen Gründen	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)	1 (2,1)
Patient verstorben	1 (1,8)	0 (0,0)
Keine geplante Visite	1 (1,8)	3 (6,4)
Erwartete Vollständigkeit	39 (70,9)	21 (44,7)
Nicht vollständig	7 (12,7)	6 (12,8)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	1 (2,1)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,8)	3 (6,4)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	2 (3,6)	0 (0,0)
Andere	2 (3,6)	2 (4,3)
Trotz Visite keine Angabe	2 (3,6)	0 (0,0)
Vollständig	32 (58,2)	15 (31,9)
Compliance gemäß Protokoll[d]	32 (82,1)	15 (71,4)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
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
PRO: Patient Reported Outcome; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Die Analyse der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte).

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Folgetherapie kann eine onkologische Therapie oder eine onkologische Radiotherapie sein. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und mit einem Überlebensupdate nach dem Datenschnitt, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Eine onkologische Strahlentherapie wurde berücksichtigt, wenn sie für die Kontrolle einer metastasierenden, rezidivierenden oder refraktären Erkrankung, für die palliative Behandlung oder zur Symptomkontrolle durchgeführt wurde. Medikamente wie Prüfpräparate (unspezifiziert) werden für die Auswertung nicht berücksichtigt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes, zensiert. Patienten, die ein Überlebensupdate nach dem Datenschnitt aufweisen, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie basiert auf der ITT-Population.

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird operationalisiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern (im Median 4,2 Monate im Pembrolizumab-Arm und 1,8 Monate im Standardtherapie-Arm) wurde als Analysemethode eine Time-to-Event Analyse gewählt.

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 wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA (Version 20.0) kodiert (73). Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“ und „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 der Studienmedikation erhalten haben (ASaT). Das HR inklusive zugehörigem 95 –KI und p-Wert (Wald-Statistik) wird über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Das Cox-Regressionsmodell enthält die Behandlung als Kovariate. Folgende Zensierungsregeln wurden bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse verwendet: Für unerwünschte Ereignisse Zensierung 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder Tod (je nachdem, was zuerst eintritt) und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zensierung 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder Tod (je nachdem, was zuerst eintritt).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

[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.*

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen der Auswertung der Studie KEYNOTE 040 werden Sensitivitätsanalysen 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 Kontrollarm zu einer anti-PD-1/PD-L1-Therapie.

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

Die Berechnungen erfolgen unter Verwendung einer Adjustierung auf diesen Effekt mittels drei unterschiedlicher Methoden:

- Zweistufiges Verfahren („Two-stage“ Modell) (74): Die Adjustierung mittels zweistufigen Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe.

- Inverse-probability-of-censoring weighting (IPCW) Modell (75): 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 (76) (Präspezifiziert): 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.

Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 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.

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (70). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

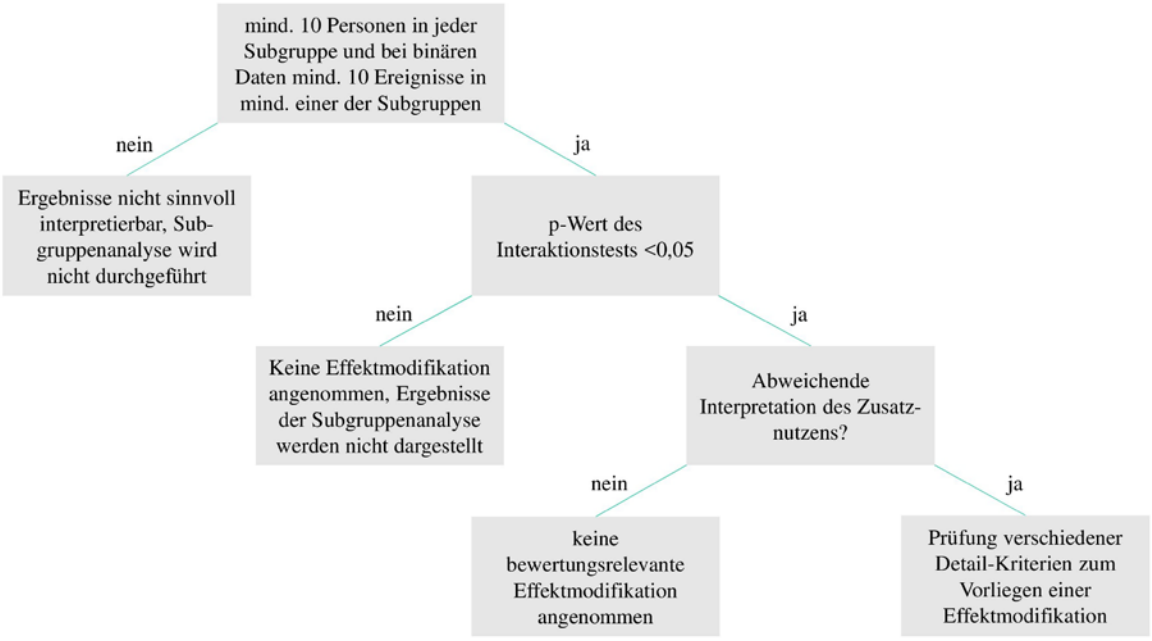


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung]

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mit Hilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Für das vorliegende Dossier wird hierfür die Cochran`s-Q-Statistik verwendet. Vor Durchführung des Interaktionstests wird jedoch geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, damit das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll

interpretierbar ist. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (70):

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0

	Pembrolizumab		**Standardtherapie**	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4
N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis				

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$.

- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$.

- Zusätzlich gilt, dass Kategorien ohne berechenbare Effektschätzer und Standardfehler aus der Analyse ausgeschlossen und diese nur mit den verbleibenden Kategorien durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte (siehe folgender Abschnitt) und getrennt nach Endpunkten tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests nicht signifikant sind ($p \geq 0,05$), liegt kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der TPC Subpopulation relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Ergebnisse im Modul 4 des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur formalen Vollständigkeit und um eine vollständige Nutzenbewertung bei abweichender Entscheidung des G-BA zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Heterogenitätstests dem Dossier dennoch als Quelle beigelegt (77).

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstests wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppen im Modul 4 des Dossiers. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der TPC Subpopulation ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch-positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des Medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (78, 79):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

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

- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1)
- Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)

dargestellt. Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
- Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
- Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)

- Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig vs. Aktiv)
- HPV-Status (Positiv vs. Negativ)
- Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein)
- Therapielinie (Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)
- Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Methotrexat vs. Docetaxel vs. Cetuximab)

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 040

Subgruppenmerkmal	**Primärer Studienendpunkt (Gesamtüberleben)**	**Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte**
Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Präspezifiziert[a]	Post hoc
ECOG-Leistungsstatus[b] (0 vs. 1)	Präspezifiziert	Post hoc
Region (WHO Stratum A[c] vs. Rest der Welt)	Post hoc	Post hoc
Geografische Region: Europa (Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)	Post hoc	Post hoc
Geografische Region: Ostasien (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)	Präspezifiziert	Post hoc
Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Präspezifiziert	Post hoc
Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig vs. Aktiv)	Präspezifiziert	Post hoc
HPV-Status (Positiv vs. Negativ)	Präspezifiziert	Post hoc
Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Therapielinie[d] (Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie[e])	Präspezifiziert	Post hoc

Subgruppenmerkmal	Primärer Studienendpunkt (Gesamtüberleben)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Methotrexat vs. Docetaxel vs. Cetuximab)	Präspezifiziert	Post hoc
a: Für die Subgruppenanalyse nach Alter wird – abweichend von der präspezifizierten Einteilung (≤ 65 vs. > 65 Jahre) – eine Alterskategorisierung < 65 vs. ≥ 65 Jahre gewählt. Grund dafür ist ein Fehler in den Vergleichszeichen im Protokoll. b: ECOG-Leistungsstatus: (0) Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich. c: Einteilung der WHO-Mitgliedsländer in Länder mit vergleichbarer Gesundheitsversorgung ausgehend von der Kinder- und Erwachsenensterblichkeit (80). Das Stratum A umfasst Länder mit niedriger Kinder- und Erwachsenensterblichkeit und beinhaltet u. a. auch Deutschland. d: Die Therapielinie (Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie, ≥ Drittlinientherapie) bezieht sich auf das Setting des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region. e: Für die Subgruppenanalyse nach Therapielinie wird – abweichend von der präspezifizierten Einteilung (Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. Drittlinientherapie) – eine unterteilte Darstellung in Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie gewählt. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; WHO: World Health Organization		

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

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

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

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab vs. patientenindividueller Therapie nach Wahl des Arztes (zVT) identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

---

[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
ELDORANDO	nein	ja[a]	laufend	Geschätzte Dauer: 36 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: Methotrexat 40 mg/m² i. v. wöchentlich
KEYNOTE 040	ja	ja	laufend	Geschätzte Dauer: 24 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: • Methotrexat 40 mg/m² i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus; Dosiserhöhung auf 60 mg/m² möglich ODER • Docetaxel 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen ODER • Cetuximab 400 mg/m² i. v. an Tag 1 und 250 mg/m² i. v. an Tag 8 und 15 des ersten 3-wöchigen Zyklus, danach 250 mg/m² i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 048	nein	ja	laufend	Geschätzte Dauer: 36 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm I:</u> • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND • Platin (Cisplatin 100 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen ODER Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen) UND • 5-Fluorouracil (5-FU) 1000 mg/m^2/Tag i. v. an Tag 1–4 eines 3-wöchigen Zyklus <u>Kontrollarm II:</u> EXTREME-Regime: • Cetuximab 400 mg/m^2 i. v. an Tag 1 des ersten Zyklus, dann 250 mg/m^2 i. v. einmal wöchentlich UND • Platin (Cisplatin 100 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen ODER Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen) UND • 5-FU 1000 mg/m^2/Tag i. v. an Tag 1–4 eines 3-wöchigen Zyklus

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 122[b]	nein	ja	laufend	Geschätzte Dauer: 47 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> • Capecitabin 1000 mg/m^2 oral zweimal täglich an Tag 1–14 eines 3-wöchigen Zyklus ODER • Gemcitabin 1250 mg/m^2 i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ODER • Docetaxel 75 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 147	nein	ja	laufend	Geschätzte Dauer: 24 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND • Acalabrutinib 100 mg oral zweimal täglich

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 669	nein	ja	abgebrochen	Geschätzte Dauer: 50 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm I: • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND • Epacadostat 100 mg oral zweimal täglich Kontrollarm II: EXTREME-Regime: • Cetuximab 400 mg/m^2 i. v. an Tag 1 des ersten Zyklus, dann 250 mg/m^2 i. v. einmal wöchentlich UND • Platin (Cisplatin 100 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen ODER Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen) UND • 5-FU 1000 mg/m^2/Tag i. v. an Tag 1–4 eines 3-wöchigen Zyklus
KEYNOTE 717 (IMPORTANCE)	nein	ja[a]	laufend	Geschätzte Dauer: 46 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND • Radiotherapie (12 x 3 Gy)

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
POPPY	nein	ja[a]	laufend	Geschätzte Dauer: 24 Monate	Interventionsarm: • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND • BSC Kontrollarm: BSC ± Chemotherapie nach Wahl des Arztes

a: Finanzieller Sponsor

b: Die Studie KEYNOTE 122 untersucht nur Patienten mit Nasopharynxkarzinom, welche meist als eigene Entität betrachtet werden und für die es auch getrennte Therapieempfehlungen gibt (siehe Abschnitt 3.2.1 in Modul 3).

5-FU: 5-Fluorouracil; AUC: Area Under the Curve; BSC: Best Supportive Care; Gy: Gray; i. v.: intravenös; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 13.07.2018.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
ELDORANDO	Nicht E7
KEYNOTE 048	Nicht E7
KEYNOTE 122	Nicht E3
KEYNOTE 147	Nicht E3
KEYNOTE 669	Nicht E7
KEYNOTE 717	Nicht E3
POPPY	Nicht E7
E3: Vergleichsintervention; E7: Publikationstyp	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 13.07.2018 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 316 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 39) wurden die verbleibenden 277 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und − soweit vorhanden − Abstracts wurden 259 Publikationen als

nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 18 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 18 Publikationen erfüllte eine Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 2). Es handelt sich hierbei um den Studienregistereintrag der Studie KEYNOTE 040 aus dem Register ClinicalTrials.gov (81).

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

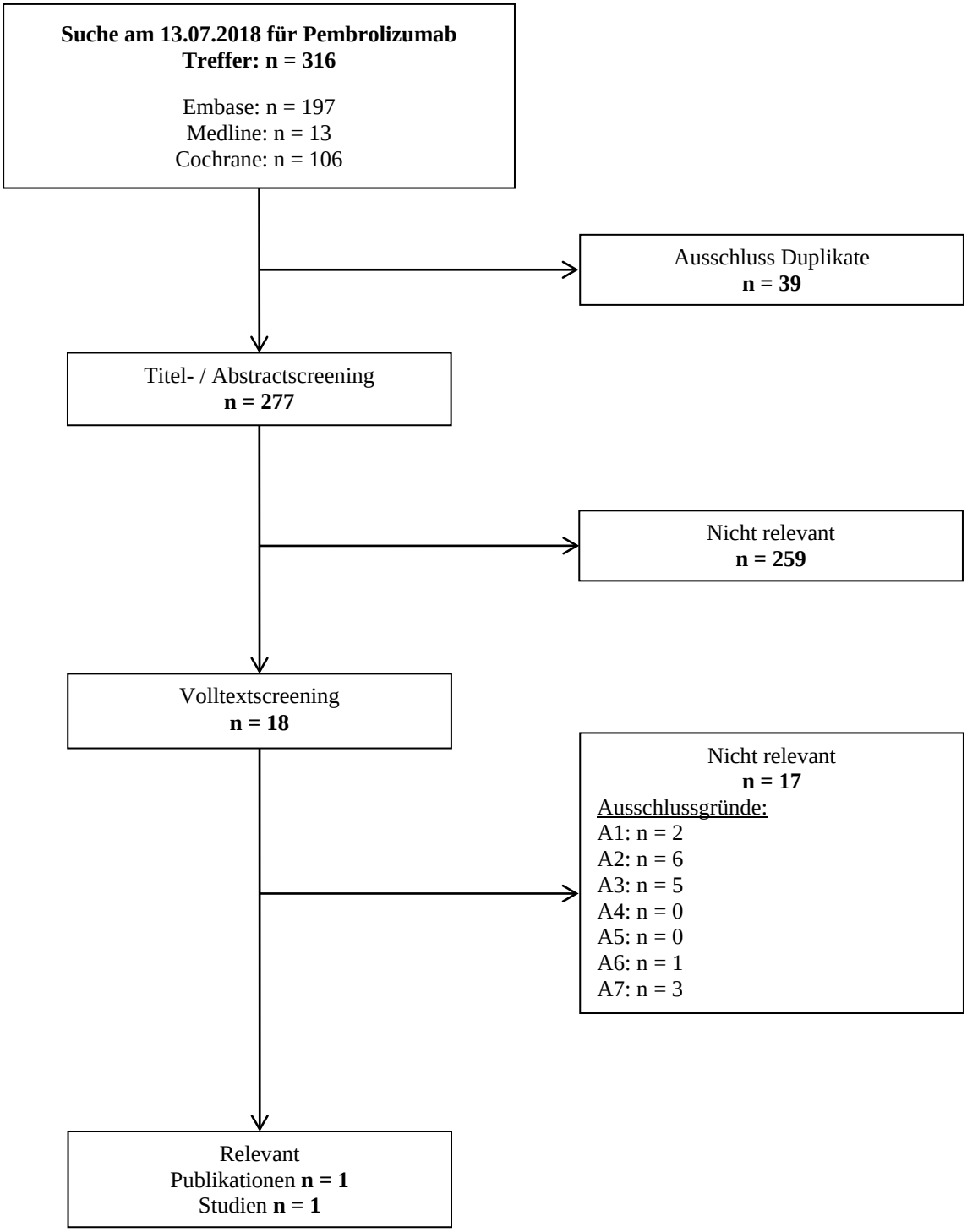


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 13.07.2018 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde 1 relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-10). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
KEYNOTE 040	ClinicalTrials.gov (81), EU-CTR (82), ICTRP (83), PharmNet.Bund (84)	ja	ja[b]	laufend

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

b: Es handelt sich hierbei um den Studienregistereintrag der Studie KEYNOTE 040 aus dem Register ClinicalTrials.gov.

EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 13.07.2018.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**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 040	ja	ja	nein	ja (85)	ja (81-84)	ja[d]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Es handelt sich hierbei um den Studienregistereintrag der Studie KEYNOTE 040 aus dem Register ClinicalTrials.gov.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 040	Randomisiert Aktivkontrolliert Phase III Offen Multizentrisch	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.[a]	**Gesamtpopulation** Pembrolizumab (N = 247) Standardtherapie[b] (N = 248) Davon relevante Subpopulation: **TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %[c,d]** Pembrolizumab (N = 55) Standardtherapie[a] (N = 54)	Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab oder Standardtherapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von klinischem Interesse	97 Studienzentren: Australien (3), Belgien (2), Deutschland (6), Frankreich (8), Großbritannien (8), Irland (1), Italien (5), Kanada (3), Litauen (2), Mexiko (1), Niederlande (2), Polen (3), Portugal (4), Puerto Rico (2), Russland (6), Schweden (1), Schweiz (3), Spanien (5), Südkorea (3), Ungarn (8), USA (21) Beginn: 17. November 2014 Datenschnitt: 15. Mai 2017 Die Studie ist noch laufend.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Unerwünschte Ereignisse, Zeit bis zur Progression, Ansprechdauer <u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheitssympto-matik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
a: Die Studie KEYNOTE 40 umfasste alle Patienten, unabhängig der PD-L1 Expression. Die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population lautet: Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. b: Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme musste der Prüfarzt vor der Randomisierung zwischen Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab wählen. Mit der Zuweisung eines Patienten in den jeweiligen Therapiearm durch die Randomisierung wurde festgelegt, ob die vorher ausgewählte Therapie oder Pembrolizumab verabreicht wird. c: In der folgenden Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 % dargestellt, da diese für die Bewertung relevant sind. Der Vollständigkeit halber sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation mit TPS ≥ 50 % ergänzend abgelegt (86-89). d: Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Off-Label-Anwendung abzubilden, wird im vorliegenden Dossier mit der TPC Subpopulation der Therapieeffekt von Pembrolizumab gegenüber Methotrexat sowie einer begründeten „Off-Label“-Therapie von Cetuximab/Docetaxel untersucht. N: Anzahl der Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician’s Choice; TPS: Tumor Proportion Score						

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

Studie	**Pembrolizumab**	**Standardtherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 040	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.	Standardtherapie[a]: • Methotrexat 40 mg/m² als intravenöse Infusion einmal die Woche (kann im Falle des Ausbleibens von Nebenwirkungen auf maximal 60 mg/m² intravenös einmal die Woche gesteigert werden) • Docetaxel 75 mg/m² als intravenöse Infusion alle drei Wochen • Cetuximab 400 mg/m² als intravenöse Infusion initial, gefolgt von 250 mg/m² intravenös einmal die Woche Behandlung mit Standardtherapie erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität	<u>Begleitmedikationen</u>, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase: • Antineoplastische systemische Chemotherapie oder Biologika • Andere Immuntherapien als Pembrolizumab (Ausnahme: Denosumab) • Andere Chemotherapien • Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab • Strahlentherapie • Lebendimpfstoffe • Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines Ereignisses von klinischem Interesse mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie • Starke Inhibitoren des CYP3A4 Enzyms für Patienten die Docetaxel erhielten • Bei Patienten, die Methotrexat erhalten, sollten folgende Behandlungen nur geringfügig eingesetzt werden: Nephrotoxische Therapien, nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs), hepatotoxische Therapien (inkl. Alkohol) und Trimthoprim/ Sulfamethoxazol • Bei Patienten die Cetuximab erhalten, steigt bei der Verwendung von Kontaktlinsen das Risiko einer Keratitis

Studie	**Pembrolizumab**	**Standardtherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
a: Für Patientinnen und Patienten beider Studienarme musste der Prüfarzt vor der Randomisierung zwischen Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab wählen. Mit der Zuweisung eines Patienten in den jeweiligen Therapiearm durch die Randomisierung wurde festgelegt, ob die vorher ausgewählte Therapie oder Pembrolizumab verabreicht wird. CYP: Cytochrom-P450; ggf.: Gegebenenfalls; m^2: Quadratmeter; mg: Milligram; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drug			

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

Charakteristikum	**Studie: KEYNOTE 040[a]**	
	Pembrolizumab N[b] = 55	**Standardtherapie** N[b]=54
Geschlecht, n (%)		
Männlich	44 (80,0)	41 (75,9)
Weiblich	11 (20,0)	13 (24,1)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,9 (10,3)	62,7 (8,9)
Median [Min; Max]	62,0 [31,0; 83,0]	63,0 [34,0; 77,0]
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	32 (58,2)	31 (57,4)
≥ 65 - < 75 Jahre	18 (32,7)	17 (31,5)
≥ 75 Jahre	5 (9,1)	6 (11,1)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	44 (80,0)	39 (72,2)
Nicht-Weiß	6 (10,9)	9 (16,7)
Unbekannt	5 (9,1)	6 (11,1)
Region, n (%)		
WHO-Stratum A	7 (12,7)	7 (13,0)
Rest	48 (87,3)	47 (87,0)
Geografische Region: Europa, n (%)		
Nordamerika	18 (32,7)	15 (27,8)
Europa	32 (58,2)	35 (64,8)
Rest der Welt	5 (9,1)	4 (7,4)
Geografische Region: Ostasien, n (%)		
Ostasien	5 (9,1)	2 (3,7)
Nicht-Ostasien	50 (90,9)	52 (96,3)
Raucherstatus, n (%)		
Nie	14 (25,5)	19 (35,2)
Ehemalig	35 (63,6)	32 (59,3)
Aktiv	6 (10,9)	3 (5,6)
Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes, n (%)		
Methotrexat	16 (29,1)	21 (38,9)
Docetaxel	23 (41,8)	13 (24,1)
Cetuximab	16 (29,1)	20 (37,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 55	**Standardtherapie** N[b]=54
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	17 (30,9)	10 (18,5)
1	38 (69,1)	44 (81,5)
HPV-Status, n (%)		
Positiv	10 (18,2)	8 (14,8)
Negativ	45 (81,8)	46 (85,2)
PD-L1 CPS Status, n (%)		
≥ 1 %	55 (100,0)	54 (100,0)
Vorliegen von Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	0 (0,0)	1 (1,9)
Nein	55 (100,0)	53 (98,1)
Ausdehnung des Primärtumors, n (%)		
T0, Tis	3 (5,5)	2 (3,7)
T1	7 (12,7)	3 (5,6)
T2	10 (18,2)	15 (27,8)
T3	8 (14,5)	9 (16,7)
T4	10 (18,2)	12 (22,2)
T4a	7 (12,7)	5 (9,3)
T4b	2 (3,6)	1 (1,9)
Tx	8 (14,5)	7 (13,0)
Ausmaß des Lymphknotenbefalls, n (%)		
NX	5 (9,1)	7 (13,0)
N0	16 (29,1)	9 (16,7)
N1	6 (10,9)	6 (11,1)
N2	25 (45,5)	27 (50,0)
N3	3 (5,5)	5 (9,3)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
MX	1 (1,8)	1 (1,9)
M0	12 (21,8)	18 (33,3)
M1	42 (76,4)	35 (64,8)
Krankheitsstadium, n (%)		
II	0 (0,0)	1 (1,9)
III	1 (1,8)	3 (5,6)
IV	18 (32,7)	16 (29,6)
IVA	5 (9,1)	8 (14,8)
IVB	2 (3,6)	3 (5,6)
IVC	29 (52,7)	23 (42,6)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	38,0 (51,3)	50,5 (60,5)
Median [Min; Max]	20,5 [5,9; 343,1]	29,3 [5,3; 337,8]
vorherige Therapielinien[c], n (%)		
Adjuvant, neoadjuvant oder definitiv	10 (18,2)	6 (11,1)
Erstlinie	31 (56,4)	32 (59,3)
Zweitlinie	14 (25,5)	16 (29,6)
vorherige Strahlentherapie, n (%)		
Ja	48 (87,3)	47 (87,0)
Nein	7 (12,7)	7 (13,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 55	Standardtherapie N[b]=54
vorheriger onkologischer Eingriff, n (%)		
Ja	36 (65,5)	34 (63,0)
Nein	19 (34,5)	20 (37,0)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Die Therapielinie bezieht sich auf die letzte vorhergehende Therapie
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; WHO: World Health Organization.

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 040 identifiziert.

Die Studie KEYNOTE 040 ist eine randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. In der Studie KEYNOTE 040 wurden sowohl Patienten mit PD-L1 Expression als auch Patienten ohne PD-L1 exprimierenden Tumoren eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Subpopulation der Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie betrachtet.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte für 24 Monate oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Die Patienten, die ein vollständiges Ansprechen mit Pembrolizumab erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. In der gesamten Studienpopulation brachen 223 Patienten (90,7 %) die Therapie mit Pembrolizumab und 232 Patienten (99,1 %) eine Standardtherapie ab. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation waren Krankheitsprogression, klinische Progression, unerwünschte Ereignisse, Widerruf der Einwilligung und Entscheidung des Prüfarztes.

Im Folgenden werden die Patienten beschrieben, die gemäß der Zulassung für die Nutzenbewertung relevant sind: Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und hieraus im Speziellen die Patienten, die entweder eine Methotrexat Therapie erhalten haben oder nach Befragung der Prüfärzte (TPC Survey) vor Randomisierung für eine Behandlung mit Methotrexat nicht geeignet gewesen waren: Das mittlere Alter der Patienten der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme (TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %) war 61,9 Jahre im Pembrolizumab-Arm und 62,7 Jahre im Standardtherapie-

Arm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten gab es nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 80,0 % im Pembrolizumab-Arm und 75,9 % im Standardtherapie-Arm; weiblich: 20,0 % im Pembrolizumab-Arm und 24,1% im Standardtherapie-Arm); Auch in Bezug auf die Region waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (WHO Stratum A: 12,7 % im Pembrolizumab-Arm und 13,0 % im Standardtherapie-Arm; Rest: 87,3 % im Pembrolizumab-Arm und 87,0 % im Standardtherapie-Arm). Die teilnehmenden Studienzentren befanden sich überwiegend in Europa (inklusive Deutschland), Nordamerika und der nicht-ostasiatischen Region. Entsprechend war der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe mit 80,0 % im Pembrolizumab-Arm und 72,2 % im Standardtherapie-Arm sehr hoch.

Vor Randomisierung legte der Prüfarzt für jeden Patienten die Standardtherapie fest. Docetaxel wurde für 41,8 % im Pembrolizumab-Arm und 24,1 % im Standardtherapie-Arm gewählt. Die weiteren Patienten erhielten Methotrexat mit 29,1 % bzw. 38,9 % und Cetuximab mit 29,1 % bzw. 37,0 %. Ein Großteil der Patienten hatte eine (Pembrolizumab-Arm: 56,4 %; Standardtherapie-Arm: 59,3 %) oder zwei (Pembrolizumab-Arm: 25,5 %; Standardtherapie-Arm: 29,6 %) vorangegangene Therapien erhalten. 98,2 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 92,5 % der Patienten im Standardtherapie-Arm befanden sich im Krankheitsstadium IV. Die mediane Behandlungsdauer im Pembrolizumab-Arm betrug 4,2 Monate und 1,8 Monate im Standardtherapie-Arm. Die Patientencharakteristika sind in ihrer Gesamtheit in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). Die mediane Nachbeobachtungszeit der ITT-Population betrug 9,0 Monate.

Die Studie KEYNOTE 040 berichtet neben dem Gesamtüberleben (primärer Endpunkt), dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und der Objektiven Ansprechrate die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Status (stark positiv vs. nicht stark positiv) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder Standardtherapie. Als Standardtherapie standen die drei nachfolgenden Therapieoptionen zur Auswahl:

- Methotrexat 40 mg/m^2 an Tag 1, 8 und 15 alle drei Wochen
- Docetaxel 75 mg/m^2 an Tag 1 alle drei Wochen
- Cetuximab 400 mg/m^2 an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus

Aufgrund einer limitierten Anzahl an Therapieoptionen zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region hat sich bislang noch kein Therapiestandard etabliert. Da Methotrexat im deutschen Versorgungskontext die einzig zugelassene Therapieoption innerhalb der Studie KEYNOTE 040 darstellt, wurde die Therapierationale für diese Option im Rahmen einer prospektiven Befragung („Treatment of Physician`s Choice“, TPC) erhoben (90). Diese umfasst die Ergebnisse für alle 109 Patienten

der Studie mit einem TPS ≥ 50 % (Rücklaufquote 100 %). Die in Tabelle 4-15 genannten Gründe für die Therapierationale verdeutlichen, dass die Entscheidung eines Prüfarztes für oder gegen eine Standardtherapie mit Methotrexat auf Basis der individuellen Situation des Patienten (z. B. Bedenken hinsichtlich des Risiko-Nutzen-Profils, der Effektivität oder des Sicherheitsprofils) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde.

Tabelle 4-15: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Cetuximab und Docetaxel in der Studie KEYNOTE 040

Antworten der TPC Befragung zur Therapierationale einer Cetuximab bzw. Docetaxel Therapie im Rahmen der Studie KEYNOTE 040	**Randomisierte Patienten**	
	Pembrolizumab N = 64 n (%[a])	**Standardtherapie N = 65 n (%[a])**
Patienten, für die Ergebnisse zur Befragung vorliegen	64	65
Patienten, die nicht in TPC Teilpopulation sind[b]	9 (14,1)	11 (16,9)
Patienten in TPC Teilpopulation	55 (85,9)	54 (83,1)
Nach Ermessen des Prüfarztes für Methotrexat geeignet	16 (25,0)	22 (33,8)
Nach Ermessen des Prüfarztes nicht für Methotrexat geeignet	9 (14,1)	8 (12,3)
Gründe weshalb der Patient trotz Eignung für Methotrexat im Rahmen der Studie Cetuximab bzw. Docetaxel erhalten sollte:		
Bedenken hinsichtlich der Effektivität	19 (29,7)	8 (12,3)
Sicherheitsbedenken	1 (1,6)	
Patient lehnt zytotoxische Therapie ab		5 (7,7)
Bedenken des Patienten bzgl. des Nutzen-Risiko-Profils von Methotrexat	3 (4,7)	1 (1,5)
Patientenpräferenz für einen 3-Wochen Zyklus	2 (3,1)	4 (6,2)
Andere Gründe[c]	5 (7,8)	6 (9,2)

a: Prozentuale Angaben beziehen sich auf die Patienten, für die Ergebnisse zur Befragung vorliegen.
b: Gründe (weshalb Patienten nicht für die TPC-Teilpopulation berücksichtigt wurden, waren z. B. Angaben, dass Methotrexat im jeweiligen Land nicht als Therapiestandard etabliert ist.
c: Andere Gründe im Rahmen der Befragung (Freitext) waren z. B. Patient hat zuvor noch nie Cetuximab erhalten.
N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl von Patienten; TPC: Treatment of Physician's Choice

Insgesamt lassen sich die Studienergebnisse der Studie KEYNOTE 040 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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 040	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 040 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 040 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. 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 040 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Gesamt-überleben)	Krankheits-symptomatik	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 040	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 040	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 15. Mai 2017 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der ITT-Population. Weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt operationalisiert: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der ITT-Population. • Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Objektive Ansprechrate basiert auf der ITT-Population. • Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur ersten dokumentierten Progression. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens basiert auf der ITT-Population. Es werden die Patienten ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.

ITT: Intention to Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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

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

Tabelle 4-19: 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 040	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 040 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (91). 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 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Gesamtüberleben - ITT-Analyse[f]	55	35 (63,6)	11,6 [8,2; 20,1]	54	46 (85,2)	7,9 [2,8; 9,2]	0,54 [0,34; 0,85]	0,008

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren[g]	55	35 (63,6)	11,6 [8,2; 20,1]	54	46 (85,2)	7,9 [2,8; 9,0]	0,48 [0,28; 0,83]	0,008
Gesamtüberleben - RPSFT[h] Adjustierung nach Therapiewechsel[h]	55	35 (63,6)	11,6 [8,2; 20,1]	54	46 (85,2)	7,9 [2,8; 9,2]	0,49 [0,29; 0,83]	0,008
Gesamtüberleben - Adjustierung nach IPCW[i]	55	35 (63,6)	11,6 [8,2; 20,1]	54	42 (77,8)	6,4 [2,8; 8,6]	0,52 [0,31; 0,82]	0,009

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)

e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

f: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert

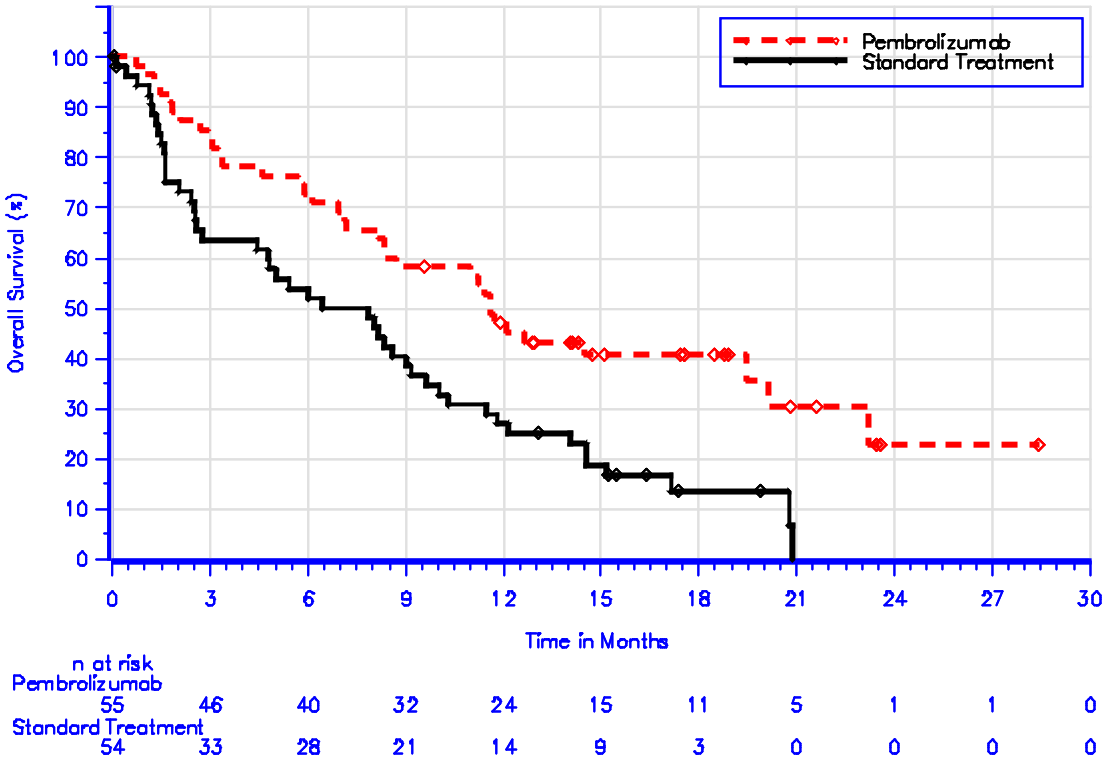
g: "Two-stage" Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Standardtherapie auf eine Behandlung mit einer nachfolgenden anti-PD-1/PD-L1-Therapie. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall der Hazard Ratio wird durch das Aufblasen des Standardfehlers der Log-Hazard Ratio erhalten, um den ITT p-Wert des Cox-Modells zu erhalten. Der p-Wert aus der ITT-Analyse bleibt erhalten

h: Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Standardtherapie auf eine Behandlung mit einer nachfolgenden anti-PD-1/PD-L1-Therapie. Das Konfidenzintervall der Hazard Ratio wird durch das Aufblasen des Standardfehlers der Log-Hazard Ratio erhalten, um den ITT p-Wert des Cox-Modells zu erhalten. Der p-Wert aus der ITT-Analyse bleibt erhalten

i: Inverse-probability-of-censoring weighting (IPCW) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Standardtherapie auf eine Behandlung mit einer nachfolgenden anti-PD-1/PD-L1-Therapie. Das Konfidenzintervall der Hazard Ratio und der p-Wert werden durch das Anpassen des Cox-Regressionsmodells durch die Bootstrap-Methode gemäß IPCW Ansatz erhalten

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; IPCW: Inverse-probability-of-censoring weighting; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death 1; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Der Endpunkt Gesamtüberleben weist in der ITT-Analyse ein HR von 0,54 und somit eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie auf. Die signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab konnte statistisch nachgewiesen werden (95 %-KI: [0,34; 0,85]; p = 0,008). Das entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu Standardtherapie um 46,0 % (Tabelle 4-20 und Abbildung 3). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 46,9 % im Pembrolizumab-Arm und 26,9 % im Standardtherapie-Arm. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 11,6 Monaten und bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 7,9 Monaten. Die mediane Beobachtungszeit, definiert als Zeitpunkt von der Randomisierung bis zum Tod, bis zum letzten Studienkontakt oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. Mai 2017), betrug 11,6 Monate im Pembrolizumab-Arm und 6,2 Monate im Standardtherapie-Arm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber Standardtherapie.



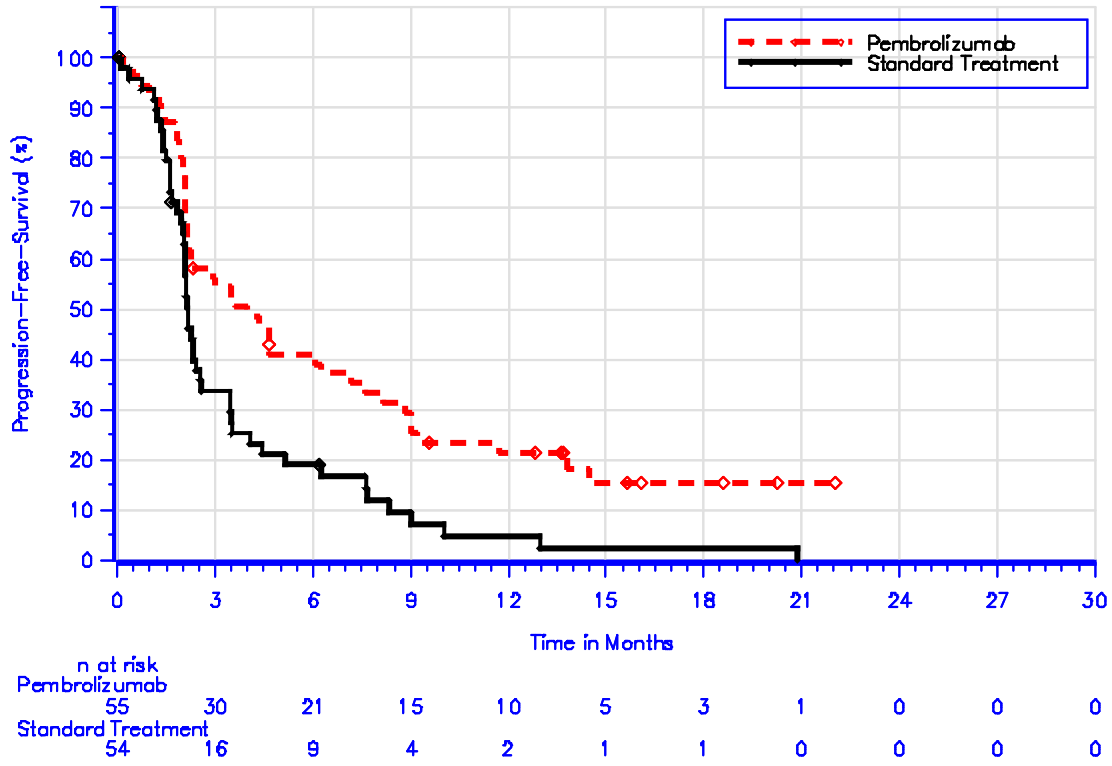
Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 040

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist ein sekundärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 040. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Die Analyse der ITT-Population zeigt mit einer HR von 0,60 (95 %-KI: [0,39; 0,92]; p = 0,019) die statisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 4,0 Monate im Pembrolizumab-Arm und 2,2 Monate im Standardtherapie-Arm (Abbildung 4).



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 040

Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens

Die Objektive Ansprechrate ist mit 27,3 % im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu 9,3 % im Standardtherapie-Arm signifikant höher (Differenz: 20,3 %; 95 %-KI: [5,9 %; 34,9 %]; p=0,007). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. Mai 2017) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 4,3 Monate im Standardtherapie-Arm; im Pembrolizumab-Arm wurde der Median hingegen nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 3,4 Monate im Pembrolizumab-Arm und 2,1 Monate im Standardtherapie-Arm. Während im Pembrolizumab-Arm 2 Patienten (3,6 %) ein komplettes und 13 Patienten (23,6 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Standardtherapie-Arm 0 Patienten mit komplettem und 5 Patienten (9,3 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 9 Monate ist mit 4 (53,9 %) im Pembrolizumab-Arm deutlich höher als im Standardtherapie-Arm mit 2 Patienten (40,0%).

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 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 040	Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0, die 18 Symptomskalen des eEORTC QLQ-H&N35 Fragebogens Version 1.0 und die VAS des eEQ-5D herangezogen. 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). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur Operationalisierung „Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung" die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und der EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zu Woche 9 dargestellt. Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 15, 21, 27 und 33 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer ihrer Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht" (=1), „Wenig" (=2), „Mäßig" (=3) und „Sehr" (=4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (38) 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 (15). Der krankheitsspezifische EORTC QLQ-H&N35 ist ein validiertes Instrument und umfasst 35 Fragen, die in 7 Multi-Items und 11 Einzel-Items gegliedert sind. Zu den Symptomskalen gehören: Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen (Geruchs-/Geschmacksstörungen), Sprachprobleme, Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen, Probleme mit Sozialkontakten, Verminderte Sexualität (Multi-Items) sowie Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme (Einzel-Items). Zur Beantwortung von 30 der einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien "Überhaupt nicht" (=1), "Wenig" (=2), "Mäßig" (=3) und "Sehr" (=4) zur Verfügung. Zur Beantwortung der restlichen 5 Fragen (Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme) stehen die Antwortkategorien "ja" oder "nein" zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (38) 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)

Studie	Operationalisierung
	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 (15). Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (11). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. 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 (92). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (68). Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Folgetherapie kann eine onkologische Therapie oder eine onkologische Radiotherapie sein. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und mit einem Überlebensupdate nach dem Datenschnitt, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Eine onkologische Strahlentherapie wurde berücksichtigt, wenn sie für die Kontrolle einer metastasierenden, rezidivierenden oder refraktären Erkrankung, für die palliative Behandlung oder zur Symptomkontrolle durchgeführt wurde. Medikamente wie Prüfpräparate (unspezifiziert) werden für die Auswertung nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes, zensiert. Patienten, die ein Überlebensupdate nach dem Datenschnitt aufweisen, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie basiert auf der ITT-Population.

(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; (e)EORTC QLQ-H&N35: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; (e)EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; ITT: Intention to Treat; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 040						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-H&N35	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; 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.

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte, die Rücklaufquote der Fragebögen zu Woche 9 unter 70 % lag (EORTC QLQ C30: 76,4 % im Pembrolizumab-Arm und 40,4 % im Standardtherapie-Arm, Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 36,0 Prozentpunkte; EORTC QLQ-H&N35: 76,4 % im Pembrolizumab-Arm und 38,3 % im Standardtherapie-Arm, Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 38,1 Prozentpunkte; EQ-5D VAS: 74,5 % im Pembrolizumab-Arm und 40,4 % im Standardtherapie-Arm, Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den Armen: 34,1 Prozentpunkte) und eine potentiell informative Zensierung vorliegt, wird trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden das Verzerrungspotential für die Auswertung der Krankheitssymptomatik anhand der drei Fragebögen jeweils als hoch eingestuft. 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. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 040 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (91). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie als niedrig bewertet.

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 040 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. Darüber hinaus erfolgt für die Krankheitssymptomatik eine Auswertung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod).

Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	55	39 (70,9)	2,1 [1,4; 3,5]	47	15 (31,9)	2,3 [1,4; 6,5]	1,41 [0,74; 2,66]	0,296
Übelkeit und Erbrechen	55	19 (34,5)	Not reached [3,5; -]	47	11 (23,4)	6,1 [1,4; -]	0,76 [0,35; 1,63]	0,474
Schmerzen	55	29 (52,7)	4,3 [2,2; 9,9]	47	18 (38,3)	2,4 [1,2; 8,7]	0,76 [0,40; 1,44]	0,395
Dyspnoe	55	21 (38,2)	Not reached [3,5; -]	47	15 (31,9)	2,4 [1,4; -]	0,62 [0,30; 1,28]	0,194
Schlaflosigkeit	55	27 (49,1)	4,8 [3,1; 9,9]	47	12 (25,5)	4,5 [2,1; -]	1,14 [0,54; 2,42]	0,731
Appetitverlust	55	31 (56,4)	4,9 [2,4; 8,9]	47	12 (25,5)	6,1 [1,4; -]	1,22 [0,58; 2,58]	0,594
Verstopfung	55	24 (43,6)	6,3 [2,6; -]	47	12 (25,5)	6,3 [1,4; -]	0,91 [0,44; 1,92]	0,811
Diarrhö	55	13 (23,6)	Not reached [6,3; -]	47	9 (19,1)	Not reached [1,6; -]	0,42 [0,16; 1,07]	0,070
Finanzielle Schwierigkeiten	55	12 (21,8)	Not reached [-; -]	47	6 (12,8)	Not reached [-; -]	0,84 [0,30; 2,31]	0,730
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Schmerzen	55	22 (40,0)	4,9 [2,2; -]	47	9 (19,1)	Not reached [2,1; -]	1,54 [0,66; 3,59]	0,313
Schluckprobleme	55	28 (50,9)	4,8 [2,8; 7,3]	47	10 (21,3)	6,1 [2,8; -]	1,39 [0,64; 3,00]	0,401
Gefühlsstörungen	55	29 (52,7)	3,4 [1,5; 5,2]	47	11 (23,4)	3,4 [1,5; -]	1,29 [0,61; 2,70]	0,509
Sprachprobleme	55	34 (61,8)	2,8 [1,4; 4,9]	47	16 (34,0)	1,6 [0,8; -]	1,00 [0,53; 1,89]	1,000
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	55	28 (50,9)	3,6 [2,1; 10,1]	47	18 (38,3)	2,8 [0,8; 4,8]	0,67 [0,36; 1,26]	0,218
Probleme mit Sozialkontakten	55	26 (47,3)	4,4 [1,4; -]	47	16 (34,0)	2,1 [1,2; -]	0,93 [0,49; 1,80]	0,839
Verminderte Sexualität	55	28 (50,9)	2,5 [1,4; 9,3]	47	9 (19,1)	Not reached [1,4; -]	1,92 [0,85; 4,35]	0,117
Zahnprobleme	55	21 (38,2)	8,4 [3,5; -]	47	10 (21,3)	7,9 [2,1; -]	0,85 [0,39; 1,84]	0,679
Probleme beim Mundöffnen	55	21 (38,2)	7,9 [3,5; -]	47	10 (21,3)	4,5 [2,3; -]	1,37 [0,60; 3,14]	0,451
Mundtrockenheit	55	22 (40,0)	10,6 [2,6; -]	47	9 (19,1)	4,5 [2,3; -]	1,37 [0,60; 3,12]	0,452
Klebriger Speichel	55	21 (38,2)	10,4 [3,4; -]	47	15 (31,9)	2,3 [1,4; -]	0,56 [0,27; 1,16]	0,121
Husten	55	23 (41,8)	6,2 [2,1; -]	47	10 (21,3)	4,8 [2,8; -]	0,93 [0,42; 2,03]	0,851
Krankheitsgefühl	55	29 (52,7)	4,9 [2,8; 8,4]	47	13 (27,7)	1,5 [1,4; -]	0,91 [0,45; 1,82]	0,789
Schmerzmitteleinnahme	55	7 (12,7)	Not reached [-; -]	47	1 (2,1)	Not reached [-; -]	2,99 [0,36; 24,73]	0,310
Nahrungsergänzungsmitteleinnahme	55	11 (20,0)	Not reached [10,0; -]	47	11 (23,4)	Not reached [1,5; -]	0,38 [0,15; 0,94]	0,037
Ernährungssondeneinsatz	55	6 (10,9)	Not reached [14,8; -]	47	5 (10,6)	Not reached [-; -]	0,54 [0,14; 2,02]	0,356

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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]
Gewichtsabnahme	55	19 (34,5)	8,9 [4,9; -]	47	10 (21,3)	7,9 [4,8; -]	0,84 [0,37; 1,90]	0,680
Gewichtszunahme	55	25 (45,5)	4,6 [1,9; 11,5]	47	10 (21,3)	3,7 [2,1; -]	1,71 [0,75; 3,90]	0,198
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	55	33 (60,0)	3,6 [2,1; 7,6]	47	15 (31,9)	3,4 [1,4; -]	1,01 [0,52; 1,98]	0,967
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	55	35 (63,6)	3,5 [1,4; 4,9]	47	17 (36,2)	2,8 [0,9; 4,2]	1,04 [0,56; 1,95]	0,895

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert bei den EORTC QLQ Symptomskalen und als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 (7) Punkte im Vergleich zum Ausgangswert bei der EQ-5D VAS definiert

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

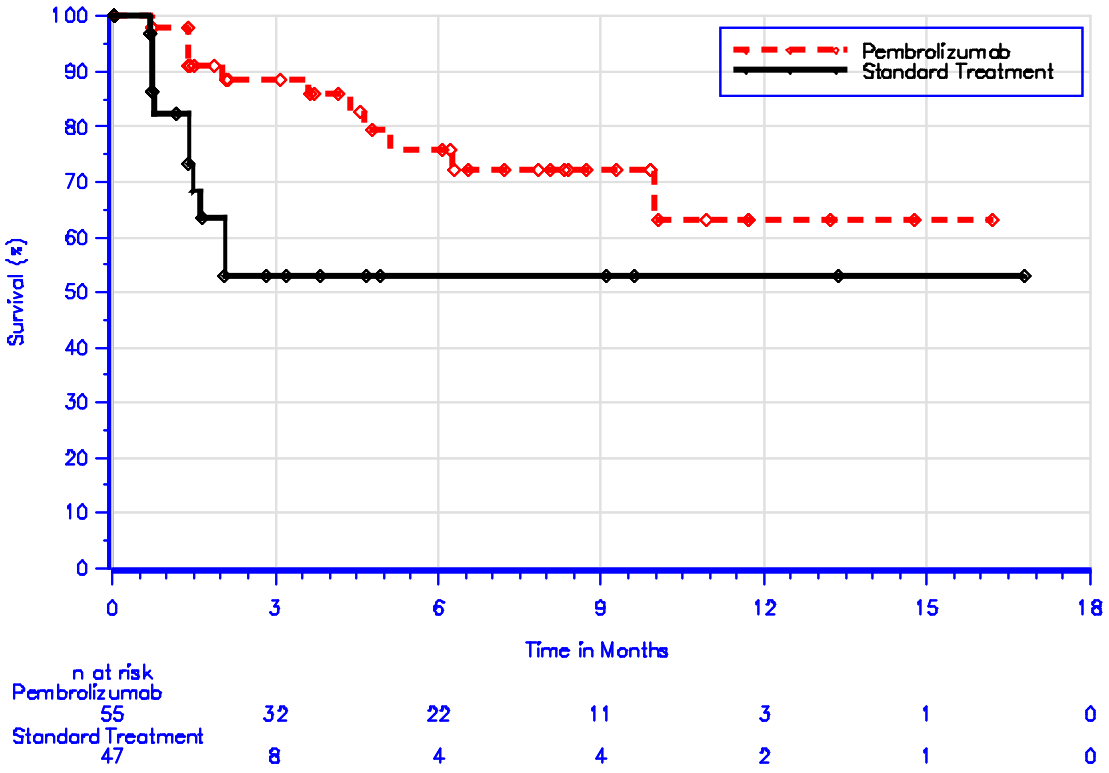
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visual Analog Scale.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-23).

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,38; 95 %-KI: [0,15; 0,94]; p = 0,037) (Tabelle 4-23 und Abbildung 5).



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 5: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmitteleinnahme der Studie KEYNOTE 040

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-23).

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9

Die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-H&N35 sowie der EQ-5D VAS von Studienbeginn zu Woche 9 werden in Tabelle 4-24 ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und der EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[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. Standardtherapie**	
						Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	**p-Wert[d]**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen							
Erschöpfung							
Pembrolizumab	55	55	40,9 (26,0)	38,4 (28,6)	1,6 (3,4)	3,54	0,552
Standardtherapie	47	47	45,5 (26,0)	34,5 (24,3)	-1,9 (5,0)	[-8,31; 15,39]	
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab	55	55	8,3 (17,4)	8,7 (18,9)	1,7 (3,0)	0,98	0,836
Standardtherapie	47	47	9,7 (14,7)	10,5 (19,4)	0,7 (4,0)	[-8,41; 10,37]	
Schmerzen							
Pembrolizumab	55	55	40,1 (30,5)	27,0 (24,1)	-10,8 (4,1)	-10,61	0,100
Standardtherapie	47	47	41,5 (31,8)	32,5 (28,6)	-0,2 (5,6)	[-23,29; 2,07]	
Dyspnoe							
Pembrolizumab	55	55	22,2 (29,7)	15,1 (23,5)	-5,1 (3,4)	-13,42	0,024
Standardtherapie	47	47	23,3 (27,7)	28,1 (29,9)	8,4 (5,0)	[-25,04; -1,80]	
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab	55	55	29,6 (31,5)	28,6 (30,0)	-1,6 (4,2)	-0,34	0,961
Standardtherapie	47	47	34,9 (30,8)	26,3 (30,6)	-1,3 (5,9)	[-14,32; 13,63]	
Appetitverlust							
Pembrolizumab	55	55	30,9 (34,2)	22,2 (34,3)	-2,7 (5,7)	-13,20	0,150
Standardtherapie	47	47	33,3 (32,5)	43,9 (38,6)	10,5 (7,6)	[-31,26; 4,87]	
Verstopfung							
Pembrolizumab	55	55	22,2 (25,1)	18,3 (24,6)	-4,5 (3,8)	-6,58	0,307
Standardtherapie	47	47	28,7 (31,4)	21,1 (25,4)	2,1 (5,5)	[-19,34; 6,18]	
Diarrhö							
Pembrolizumab	55	55	3,7 (10,6)	7,1 (18,8)	2,5 (2,8)	0,23	0,959
Standardtherapie	47	47	5,4 (12,5)	7,0 (17,8)	2,3 (3,7)	[-8,84; 9,31]	
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab	55	55	25,3 (30,3)	19,0 (24,6)	-5,0 (3,0)	4,72	0,339
Standardtherapie	47	47	23,3 (33,8)	12,3 (22,8)	-9,7 (4,3)	[-5,09; 14,53]	

Studie: KEYNOTE 040[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. Standardtherapie	
						Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	p-Wert[d]
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen							
Schmerzen							
Pembrolizumab	55	55	27,6 (29,3)	20,8 (25,7)	-4,9 (3,1)	-1,57	0,768
Standardtherapie	47	47	30,4 (29,0)	18,5 (26,1)	-3,3 (4,5)	[-12,12; 8,98]	
Schluckprobleme							
Pembrolizumab	55	55	33,0 (28,8)	29,6 (28,9)	-1,0 (3,7)	-3,89	0,537
Standardtherapie	47	47	33,3 (34,1)	27,3 (30,2)	2,9 (5,3)	[-16,39; 8,61]	
Gefühlsstörungen							
Pembrolizumab	55	55	33,0 (29,9)	31,0 (32,4)	1,2 (3,6)	-0,16	0,979
Standardtherapie	47	47	27,5 (29,7)	26,9 (32,9)	1,4 (5,0)	[-12,23; 11,91]	
Sprachprobleme							
Pembrolizumab	55	55	34,6 (27,9)	33,6 (29,1)	1,1 (3,7)	1,50	0,805
Standardtherapie	47	47	41,6 (33,2)	32,1 (30,9)	-0,4 (5,1)	[-10,60; 13,59]	
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen							
Pembrolizumab	55	55	38,6 (35,6)	28,6 (29,7)	-4,6 (4,3)	-13,80	0,053
Standardtherapie	47	47	32,0 (28,3)	35,2 (35,6)	9,2 (5,9)	[-27,76; 0,17]	
Probleme mit Sozialkontakten							
Pembrolizumab	55	55	17,5 (25,5)	15,2 (23,9)	0,3 (3,2)	-10,64	0,050
Standardtherapie	47	47	22,9 (26,5)	22,6 (21,9)	11,0 (4,5)	[-21,27; -0,01]	
Verminderte Sexualität							
Pembrolizumab	55	54	41,3 (38,7)	50,9 (40,6)	6,0 (5,5)	2,78	0,770
Standardtherapie	47	47	57,1 (42,6)	52,8 (35,4)	3,3 (8,0)	[-16,14; 21,70]	
Zahnprobleme							
Pembrolizumab	55	55	16,0 (27,3)	12,7 (25,5)	-3,6 (4,9)	-5,59	0,474
Standardtherapie	47	47	19,4 (33,5)	16,7 (32,8)	2,0 (6,8)	[-21,09; 9,92]	
Probleme beim Mundöffnen							
Pembrolizumab	55	55	35,8 (38,8)	29,4 (33,1)	-4,1 (4,2)	-2,14	0,772
Standardtherapie	47	47	43,4 (42,1)	31,5 (45,0)	-1,9 (6,2)	[-16,80; 12,53]	
Mundtrockenheit							
Pembrolizumab	55	55	50,0 (39,3)	39,7 (38,4)	-6,0 (4,4)	-3,39	0,647
Standardtherapie	47	47	45,0 (38,4)	38,9 (34,8)	-2,6 (6,3)	[-18,11; 11,33]	
Klebriger Speichel							
Pembrolizumab	55	55	44,4 (37,8)	41,3 (33,6)	-0,6 (4,3)	-0,00	>0,999
Standardtherapie	47	47	34,1 (32,9)	33,3 (34,3)	-0,6 (6,2)	[-14,38; 14,38]	

Studie: KEYNOTE 040[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. Standardtherapie	
						Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Husten							
Pembrolizumab	55	55	36,4 (31,9)	36,5 (31,9)	4,0 (4,1)	10,96	0,114
Standardtherapie	47	47	31,0 (32,8)	25,9 (29,3)	-7,0 (5,9)	[-2,69; 24,62]	
Krankheitsgefühl							
Pembrolizumab	55	55	27,2 (31,1)	21,4 (24,2)	-2,9 (3,9)	-1,22	0,849
Standardtherapie	47	47	28,7 (32,2)	16,7 (28,6)	-1,7 (5,5)	[-13,96; 11,53]	
Schmerzmitteleinnahme							
Pembrolizumab	55	55	25,9 (14,0)	23,0 (15,6)	-2,0 (2,1)	2,30	0,525
Standardtherapie	47	47	29,5 (10,8)	22,2 (16,2)	-4,3 (3,0)	[-4,87; 9,46]	
Nahrungsergänzungsmitteleinnahme							
Pembrolizumab	55	55	16,0 (16,8)	11,1 (15,9)	-3,3 (2,5)	-5,73	0,169
Standardtherapie	47	47	13,2 (16,5)	16,7 (17,1)	2,4 (3,5)	[-13,96; 2,49]	
Ernährungssondeneinsatz							
Pembrolizumab	55	55	9,9 (15,4)	7,9 (14,4)	-0,4 (2,0)	-1,87	0,571
Standardtherapie	47	47	10,1 (15,5)	9,3 (15,4)	1,5 (2,8)	[-8,41; 4,67]	
Gewichtsabnahme							
Pembrolizumab	55	55	13,6 (16,5)	7,9 (14,4)	-6,0 (2,8)	-2,04	0,630
Standardtherapie	47	47	15,5 (16,8)	9,3 (15,4)	-4,0 (3,9)	[-10,48; 6,40]	
Gewichtszunahme							
Pembrolizumab	55	55	7,4 (14,0)	10,3 (15,6)	4,2 (2,7)	2,83	0,505
Standardtherapie	47	47	3,1 (9,8)	7,4 (14,3)	1,4 (3,7)	[-5,61; 11,28]	
EQ-5D							
VAS							
Pembrolizumab	55	55	65,9 (18,0)	68,1 (17,2)	1,4 (2,7)	-0,20	0,962
Standardtherapie	47	47	58,4 (19,7)	67,1 (20,7)	1,6 (3,6)	[-8,52; 8,12]	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

d: cLDA-Modell mit den PRO-Scores als Antwortvariablen und Behandlung durch Studienbesuchsinteraktion und Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Status (stark positiv vs. nicht stark positiv)) als Kovariaten. Negative Mittelwertdifferenzen stellen eine Überlegenheit von Pembrolizumab für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dar und positive Mittelwertdifferenzen bedeuten eine Überlegenheit von Pembrolizumab für den EQ-5D VAS Score

cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visual Analog Scale.

Die nachfolgenden Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 zeigen die Ursachen für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und im EQ-5D VAS zu Woche 9. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 beträgt im Pembrolizumab-Arm 76,4 % bzw. 40,4 % im Standardtherapie-Arm. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 9 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 95,5 % im Pembrolizumab-Arm und 63,3 % im Standardtherapie-Arm („Compliance per Protocol“). Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-H&N35 beträgt im Pembrolizumab-Arm 76,4 % bzw. 38,3 % im Standardtherapie-Arm. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 9 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 95,5 % im Pembrolizumab-Arm und 60,0 % im Standardtherapie-Arm („Compliance per Protocol“). Die Rücklaufquote des EQ-5D VAS beträgt im Pembrolizumab-Arm 74,5 % bzw. 40,4 % im Standardtherapie-Arm. Bezogen auf die Anzahl an Patienten, die zu Woche 9 noch Teil der Studie waren, beträgt die Rücklaufquote 95,3 % im Pembrolizumab-Arm und 63,3 % im Standardtherapie-Arm („Compliance per Protocol“). Durch das Studiendesign fehlen Werte vorwiegend aufgrund des Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse, Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes oder auf Wunsch des Patienten, Studienabbruch wegen klinischer Progression und Krankheitsprogression, Studienabbruch weil Patient verstorben ist oder weil es keine geplante Visite gab.

Tabelle 4-25: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 9

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab N[b] = 55 N (%)	Standardtherapie N[b] = 47 N (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	11 (20,0)	17 (36,2)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	2 (3,6)	1 (2,1)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (2,1)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	3 (5,5)	2 (4,3)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	1 (1,8)	4 (8,5)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	2 (3,6)	1 (2,1)
Studienabbruch aus anderen Gründen	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)	1 (2,1)
Patient verstorben	1 (1,8)	2 (4,3)
Keine geplante Visite	2 (3,6)	5 (10,6)
Erwartete Vollständigkeit	44 (80,0)	30 (63,8)
Nicht vollständig	2 (3,6)	11 (23,4)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,8)	7 (14,9)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (1,8)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	0 (0,0)	2 (4,3)
Andere	0 (0,0)	1 (2,1)
Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	1 (2,1)
Vollständig	42 (76,4)	19 (40,4)
Compliance gemäß Protokoll[d]	42 (95,5)	19 (63,3)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

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

PRO: Patient Reported Outcome; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-26: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu Woche 9

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab N[b] = 55 N (%)	Standardtherapie N[b] = 47 N (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	11 (20,0)	17 (36,2)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	2 (3,6)	1 (2,1)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (2,1)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	3 (5,5)	2 (4,3)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	1 (1,8)	4 (8,5)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	2 (3,6)	1 (2,1)
Studienabbruch aus anderen Gründen	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)	1 (2,1)
Patient verstorben	1 (1,8)	2 (4,3)
Keine geplante Visite	2 (3,6)	5 (10,6)
Erwartete Vollständigkeit	44 (80,0)	30 (63,8)
Nicht vollständig	2 (3,6)	12 (25,5)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,8)	8 (17,0)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (1,8)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	0 (0,0)	2 (4,3)
Andere	0 (0,0)	1 (2,1)
Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	1 (2,1)
Vollständig	42 (76,4)	18 (38,3)
Compliance gemäß Protokoll[d]	42 (95,5)	18 (60,0)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

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

PRO: Patient Reported Outcome; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-27: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu Woche 9

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab N[b] = 55 N (%)	Standardtherapie N[b] = 47 N (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	12 (21,8)	17 (36,2)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	2 (3,6)	1 (2,1)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (2,1)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	3 (5,5)	2 (4,3)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	1 (1,8)	4 (8,5)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	2 (3,6)	1 (2,1)
Studienabbruch aus anderen Gründen	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	1 (1,8)	1 (2,1)
Patient verstorben	1 (1,8)	2 (4,3)
Keine geplante Visite	2 (3,6)	5 (10,6)
Erwartete Vollständigkeit	43 (78,2)	30 (63,8)
Nicht vollständig	2 (3,6)	11 (23,4)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	1 (1,8)	7 (14,9)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	1 (1,8)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	0 (0,0)	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	0 (0,0)	2 (4,3)
Andere	0 (0,0)	1 (2,1)
Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	1 (2,1)
Vollständig	41 (74,5)	19 (40,4)
Compliance gemäß Protokoll[d]	41 (95,3)	19 (63,3)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
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
PRO: Patient Reported Outcome; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

In Tabelle 4-28, Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30 werden die Patienten, für die zu Woche 9 keine Werte für den EORTC QLQ-C30, für den EORTC QLQ-H&N35 oder für den EQ-5D VAS vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 9

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N[b]=42	Standardtherapie N[b]=19	Pembrolizumab N[c]=13	Standardtherapie N[c]=28
Geschlecht, n (%)				
Männlich	35 (83,3)	15 (78,9)	9 (69,2)	21 (75,0)
Weiblich	7 (16,7)	4 (21,1)	4 (30,8)	7 (25,0)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	61,5 (10,4)	63,0 (6,0)	63,2 (10,3)	61,6 (10,7)
Median [Min; Max]	62,5 [31,0; 83,0]	62,0 [55,0; 77,0]	61,0 [47,0; 83,0]	64,5 [34,0; 76,0]
Alter, n (%)				
< 65 Jahre	24 (57,1)	13 (68,4)	8 (61,5)	14 (50,0)
≥ 65 - < 75 Jahre	15 (35,7)	5 (26,3)	3 (23,1)	11 (39,3)
≥ 75 Jahre	3 (7,1)	1 (5,3)	2 (15,4)	3 (10,7)
Hautfarbe, n (%)				
Weiß	33 (78,6)	15 (78,9)	11 (84,6)	19 (67,9)
Nicht-Weiß	4 (9,5)	3 (15,8)	2 (15,4)	5 (17,9)
Unbekannt	5 (11,9)	1 (5,3)	0 (0,0)	4 (14,3)
Region, n (%)				
WHO-Stratum A	5 (11,9)	2 (10,5)	2 (15,4)	4 (14,3)
Rest	37 (88,1)	17 (89,5)	11 (84,6)	24 (85,7)
Geografische Region: Europa, n (%)				
Nordamerika	14 (33,3)	7 (36,8)	4 (30,8)	5 (17,9)
Europa	25 (59,5)	10 (52,6)	7 (53,8)	21 (75,0)
Rest der Welt	3 (7,1)	2 (10,5)	2 (15,4)	2 (7,1)
Geografische Region: Ostasien, n (%)				
Ostasien	3 (7,1)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (7,1)
Nicht-Ostasien	39 (92,9)	19 (100,0)	11 (84,6)	26 (92,9)
Raucherstatus, n (%)				
Nie	8 (19,0)	7 (36,8)	6 (46,2)	9 (32,1)
Ehemalig	30 (71,4)	11 (57,9)	5 (38,5)	18 (64,3)
Aktiv	4 (9,5)	1 (5,3)	2 (15,4)	1 (3,6)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N[b]=42	Standardtherapie N[b]=19	Pembrolizumab N[c]=13	Standardtherapie N[c]=28
Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes, n (%)				
Methotrexat	13 (31,0)	7 (36,8)	3 (23,1)	12 (42,9)
Docetaxel	15 (35,7)	4 (21,1)	8 (61,5)	5 (17,9)
Cetuximab	14 (33,3)	8 (42,1)	2 (15,4)	11 (39,3)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)				
0	16 (38,1)	5 (26,3)	1 (7,7)	2 (7,1)
1	26 (61,9)	14 (73,7)	12 (92,3)	26 (92,9)
HPV-Status, n (%)				
Positiv	10 (23,8)	5 (26,3)	0 (0,0)	2 (7,1)
Negativ	32 (76,2)	14 (73,7)	13 (100,0)	26 (92,9)
PD-L1 CPS Status, n (%)				
≥ 1 %	42 (100,0)	19 (100,0)	13 (100,0)	28 (100,0)
Vorliegen von Hirnmetastasen, n (%)				
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)
Nein	42 (100,0)	19 (100,0)	13 (100,0)	27 (96,4)
Ausdehnung des Primärtumors, n (%)				
T0, Tis	2 (4,8)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (3,6)
T1	6 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (7,1)
T2	10 (23,8)	8 (42,1)	0 (0,0)	6 (21,4)
T3	7 (16,7)	3 (15,8)	1 (7,7)	5 (17,9)
T4	7 (16,7)	2 (10,5)	3 (23,1)	8 (28,6)
T4a	4 (9,5)	2 (10,5)	3 (23,1)	3 (10,7)
T4b	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (3,6)
Tx	5 (11,9)	4 (21,1)	3 (23,1)	2 (7,1)
Ausmaß des Lymphknotenbefalls, n (%)				
NX	3 (7,1)	3 (15,8)	2 (15,4)	4 (14,3)
N0	13 (31,0)	3 (15,8)	3 (23,1)	5 (17,9)
N1	5 (11,9)	2 (10,5)	1 (7,7)	2 (7,1)
N2	19 (45,2)	10 (52,6)	6 (46,2)	13 (46,4)
N3	2 (4,8)	1 (5,3)	1 (7,7)	4 (14,3)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N[b]=42	Standardtherapie N[b]=19	Pembrolizumab N[c]=13	Standardtherapie N[c]=28
Ausmaß der Metastasierung, n (%)				
MX	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)
M0	9 (21,4)	7 (36,8)	3 (23,1)	9 (32,1)
M1	32 (76,2)	12 (63,2)	10 (76,9)	18 (64,3)
Krankheitsstadium, n (%)				
II	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)
III	1 (2,4)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (7,1)
IV	13 (31,0)	8 (42,1)	5 (38,5)	6 (21,4)
IVA	4 (9,5)	3 (15,8)	1 (7,7)	3 (10,7)
IVB	2 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,7)
IVC	22 (52,4)	7 (36,8)	7 (53,8)	13 (46,4)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)				
Mittelwert (SD)	33,2 (30,3)	44,6 (51,9)	53,5 (91,5)	55,4 (69,8)
Median [Min; Max]	19,8 [7,9; 139,6]	33,6 [5,3; 247,0]	22,6 [5,9; 343,1]	23,5 [5,9; 337,8]
vorherige Therapielinien[c], n (%)				
Adjuvant, neoadjuvant oder definitiv	9 (21,4)	1 (5,3)	1 (7,7)	4 (14,3)
Erstlinie	23 (54,8)	12 (63,2)	8 (61,5)	17 (60,7)
Zweitlinie	10 (23,8)	6 (31,6)	4 (30,8)	7 (25,0)
vorherige Strahlentherapie, n (%)				
Ja	36 (85,7)	16 (84,2)	12 (92,3)	24 (85,7)
Nein	6 (14,3)	3 (15,8)	1 (7,7)	4 (14,3)
vorheriger onkologischer Eingriff, n (%)				
Ja	25 (59,5)	10 (52,6)	11 (84,6)	19 (67,9)
Nein	17 (40,5)	9 (47,4)	2 (15,4)	9 (32,1)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der EORTC QLQ-C30 Completers zu Woche 9, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Anzahl der EORTC QLQ-C30 Non-Completers zu Woche 9, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

d: Die Therapielinie bezieht sich auf die letzte vorhergehende Therapie

CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-H&N35 zu Woche 9

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Patienten, die den EORTC QLQ-H&N35 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-H&N35 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N[b]=42	Standardtherapie N[b]=18	Pembrolizumab N[c]=13	Standardtherapie N[c]=29
Geschlecht, n (%)				
Männlich	35 (83,3)	14 (77,8)	9 (69,2)	22 (75,9)
Weiblich	7 (16,7)	4 (22,2)	4 (30,8)	7 (24,1)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	61,5 (10,4)	62,9 (6,2)	63,2 (10,3)	61,7 (10,6)
Median [Min; Max]	62,5 [31,0; 83,0]	61,5 [55,0; 77,0]	61,0 [47,0; 83,0]	65,0 [34,0; 76,0]
Alter, n (%)				
< 65 Jahre	24 (57,1)	13 (72,2)	8 (61,5)	14 (48,3)
≥ 65 - < 75 Jahre	15 (35,7)	4 (22,2)	3 (23,1)	12 (41,4)
≥ 75 Jahre	3 (7,1)	1 (5,6)	2 (15,4)	3 (10,3)
Hautfarbe, n (%)				
Weiß	33 (78,6)	14 (77,8)	11 (84,6)	20 (69,0)
Nicht-Weiß	4 (9,5)	3 (16,7)	2 (15,4)	5 (17,2)
Unbekannt	5 (11,9)	1 (5,6)	0 (0,0)	4 (13,8)
Region, n (%)				
WHO-Stratum A	5 (11,9)	2 (11,1)	2 (15,4)	4 (13,8)
Rest	37 (88,1)	16 (88,9)	11 (84,6)	25 (86,2)
Geografische Region: Europa, n (%)				
Nordamerika	14 (33,3)	6 (33,3)	4 (30,8)	6 (20,7)
Europa	25 (59,5)	10 (55,6)	7 (53,8)	21 (72,4)
Rest der Welt	3 (7,1)	2 (11,1)	2 (15,4)	2 (6,9)
Geografische Region: Ostasien, n (%)				
Ostasien	3 (7,1)	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (6,9)
Nicht-Ostasien	39 (92,9)	18 (100,0)	11 (84,6)	27 (93,1)
Raucherstatus, n (%)				
Nie	8 (19,0)	6 (33,3)	6 (46,2)	10 (34,5)
Ehemalig	30 (71,4)	11 (61,1)	5 (38,5)	18 (62,1)
Aktiv	4 (9,5)	1 (5,6)	2 (15,4)	1 (3,4)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Patienten, die den EORTC QLQ-H&N35 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-H&N35 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N[b]=42	Standardtherapie N[b]=18	Pembrolizumab N[c]=13	Standardtherapie N[c]=29
Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes, n (%)				
Methotrexat	13 (31,0)	7 (38,9)	3 (23,1)	12 (41,4)
Docetaxel	15 (35,7)	4 (22,2)	8 (61,5)	5 (17,2)
Cetuximab	14 (33,3)	7 (38,9)	2 (15,4)	12 (41,4)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)				
0	16 (38,1)	5 (27,8)	1 (7,7)	2 (6,9)
1	26 (61,9)	13 (72,2)	12 (92,3)	27 (93,1)
HPV-Status, n (%)				
Positiv	10 (23,8)	5 (27,8)	0 (0,0)	2 (6,9)
Negativ	32 (76,2)	13 (72,2)	13 (100,0)	27 (93,1)
PD-L1 CPS Status, n (%)				
≥ 1 %	42 (100,0)	18 (100,0)	13 (100,0)	29 (100,0)
Vorliegen von Hirnmetastasen, n (%)				
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Nein	42 (100,0)	18 (100,0)	13 (100,0)	28 (96,6)
Ausdehnung des Primärtumors, n (%)				
T0, Tis	2 (4,8)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (3,4)
T1	6 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (6,9)
T2	10 (23,8)	8 (44,4)	0 (0,0)	6 (20,7)
T3	7 (16,7)	3 (16,7)	1 (7,7)	5 (17,2)
T4	7 (16,7)	2 (11,1)	3 (23,1)	8 (27,6)
T4a	4 (9,5)	2 (11,1)	3 (23,1)	3 (10,3)
T4b	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (3,4)
Tx	5 (11,9)	3 (16,7)	3 (23,1)	3 (10,3)
Ausmaß des Lymphknotenbefalls, n (%)				
NX	3 (7,1)	2 (11,1)	2 (15,4)	5 (17,2)
N0	13 (31,0)	3 (16,7)	3 (23,1)	5 (17,2)
N1	5 (11,9)	2 (11,1)	1 (7,7)	2 (6,9)
N2	19 (45,2)	10 (55,6)	6 (46,2)	13 (44,8)
N3	2 (4,8)	1 (5,6)	1 (7,7)	4 (13,8)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Patienten, die den EORTC QLQ-H&N35 Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EORTC QLQ-H&N35 Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N[b]=42	Standardtherapie N[b]=18	Pembrolizumab N[c]=13	Standardtherapie N[c]=29
Ausmaß der Metastasierung, n (%)				
MX	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
M0	9 (21,4)	7 (38,9)	3 (23,1)	9 (31,0)
M1	32 (76,2)	11 (61,1)	10 (76,9)	19 (65,5)
Krankheitsstadium, n (%)				
II	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
III	1 (2,4)	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (6,9)
IV	13 (31,0)	7 (38,9)	5 (38,5)	7 (24,1)
IVA	4 (9,5)	3 (16,7)	1 (7,7)	3 (10,3)
IVB	2 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,3)
IVC	22 (52,4)	7 (38,9)	7 (53,8)	13 (44,8)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)				
Mittelwert (SD)	33,2 (30,3)	42,7 (52,7)	53,5 (91,5)	56,2 (68,7)
Median [Min; Max]	19,8 [7,9; 139,6]	33,2 [5,3; 247,0]	22,6 [5,9; 343,1]	26,7 [5,9; 337,8]
vorherige Therapielinien[c], n (%)				
Adjuvant, neoadjuvant oder definitiv	9 (21,4)	1 (5,6)	1 (7,7)	4 (13,8)
Erstlinie	23 (54,8)	11 (61,1)	8 (61,5)	18 (62,1)
Zweitlinie	10 (23,8)	6 (33,3)	4 (30,8)	7 (24,1)
vorherige Strahlentherapie, n (%)				
Ja	36 (85,7)	15 (83,3)	12 (92,3)	25 (86,2)
Nein	6 (14,3)	3 (16,7)	1 (7,7)	4 (13,8)
vorheriger onkologischer Eingriff, n (%)				
Ja	25 (59,5)	9 (50,0)	11 (84,6)	20 (69,0)
Nein	17 (40,5)	9 (50,0)	2 (15,4)	9 (31,0)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der EORTC QLQ-H&N35 Completers zu Woche 9, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Anzahl der EORTC QLQ-H&N35 Non-Completers zu Woche 9, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

d: Die Therapielinie bezieht sich auf die letzte vorhergehende Therapie

CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EQ-5D VAS zu Woche 9

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Patienten, die den EQ-5D VAS Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EQ-5D VAS Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N[b]=41	Standardtherapie N[b]=19	Pembrolizumab N[c]=14	Standardtherapie N[c]=28
Geschlecht, n (%)				
Männlich	34 (82,9)	15 (78,9)	10 (71,4)	21 (75,0)
Weiblich	7 (17,1)	4 (21,1)	4 (28,6)	7 (25,0)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	61,6 (10,5)	63,0 (6,0)	62,6 (10,1)	61,6 (10,7)
Median [Min; Max]	63,0 [31,0; 83,0]	62,0 [55,0; 77,0]	60,0 [47,0; 83,0]	64,5 [34,0; 76,0]
Alter, n (%)				
< 65 Jahre	23 (56,1)	13 (68,4)	9 (64,3)	14 (50,0)
≥ 65 - < 75 Jahre	15 (36,6)	5 (26,3)	3 (21,4)	11 (39,3)
≥ 75 Jahre	3 (7,3)	1 (5,3)	2 (14,3)	3 (10,7)
Hautfarbe, n (%)				
Weiß	33 (80,5)	15 (78,9)	11 (78,6)	19 (67,9)
Nicht-Weiß	4 (9,8)	3 (15,8)	2 (14,3)	5 (17,9)
Unbekannt	4 (9,8)	1 (5,3)	1 (7,1)	4 (14,3)
Region, n (%)				
WHO-Stratum A	5 (12,2)	2 (10,5)	2 (14,3)	4 (14,3)
Rest	36 (87,8)	17 (89,5)	12 (85,7)	24 (85,7)
Geografische Region: Europa, n (%)				
Nordamerika	14 (34,1)	7 (36,8)	4 (28,6)	5 (17,9)
Europa	24 (58,5)	10 (52,6)	8 (57,1)	21 (75,0)
Rest der Welt	3 (7,3)	2 (10,5)	2 (14,3)	2 (7,1)
Geografische Region: Ostasien, n (%)				
Ostasien	3 (7,3)	0 (0,0)	2 (14,3)	2 (7,1)
Nicht-Ostasien	38 (92,7)	19 (100,0)	12 (85,7)	26 (92,9)
Raucherstatus, n (%)				
Nie	8 (19,5)	7 (36,8)	6 (42,9)	9 (32,1)
Ehemalig	29 (70,7)	11 (57,9)	6 (42,9)	18 (64,3)
Aktiv	4 (9,8)	1 (5,3)	2 (14,3)	1 (3,6)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Patienten, die den EQ-5D VAS Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EQ-5D VAS Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N[b]=41	Standardtherapie N[b]=19	Pembrolizumab N[c]=14	Standardtherapie N[c]=28
Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes, n (%)				
Methotrexat	12 (29,3)	7 (36,8)	4 (28,6)	12 (42,9)
Docetaxel	15 (36,6)	4 (21,1)	8 (57,1)	5 (17,9)
Cetuximab	14 (34,1)	8 (42,1)	2 (14,3)	11 (39,3)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)				
0	16 (39,0)	5 (26,3)	1 (7,1)	2 (7,1)
1	25 (61,0)	14 (73,7)	13 (92,9)	26 (92,9)
HPV-Status, n (%)				
Positiv	10 (24,4)	5 (26,3)	0 (0,0)	2 (7,1)
Negativ	31 (75,6)	14 (73,7)	14 (100,0)	26 (92,9)
PD-L1 CPS Status, n (%)				
≥ 1 %	41 (100,0)	19 (100,0)	14 (100,0)	28 (100,0)
Vorliegen von Hirnmetastasen, n (%)				
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)
Nein	41 (100,0)	19 (100,0)	14 (100,0)	27 (96,4)
Ausdehnung des Primärtumors, n (%)				
T0, Tis	2 (4,9)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (3,6)
T1	6 (14,6)	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (7,1)
T2	10 (24,4)	8 (42,1)	0 (0,0)	6 (21,4)
T3	7 (17,1)	3 (15,8)	1 (7,1)	5 (17,9)
T4	6 (14,6)	2 (10,5)	4 (28,6)	8 (28,6)
T4a	4 (9,8)	2 (10,5)	3 (21,4)	3 (10,7)
T4b	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (3,6)
Tx	5 (12,2)	4 (21,1)	3 (21,4)	2 (7,1)
Ausmaß des Lymphknotenbefalls, n (%)				
NX	3 (7,3)	3 (15,8)	2 (14,3)	4 (14,3)
N0	12 (29,3)	3 (15,8)	4 (28,6)	5 (17,9)
N1	5 (12,2)	2 (10,5)	1 (7,1)	2 (7,1)
N2	19 (46,3)	10 (52,6)	6 (42,9)	13 (46,4)
N3	2 (4,9)	1 (5,3)	1 (7,1)	4 (14,3)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Patienten, die den EQ-5D VAS Fragebogen ausgefüllt haben		Patienten, die den EQ-5D VAS Fragebogen nicht ausgefüllt haben	
	Pembrolizumab N[b]=41	Standardtherapie N[b]=19	Pembrolizumab N[c]=14	Standardtherapie N[c]=28
Ausmaß der Metastasierung, n (%)				
MX	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)
M0	9 (22,0)	7 (36,8)	3 (21,4)	9 (32,1)
M1	31 (75,6)	12 (63,2)	11 (78,6)	18 (64,3)
Krankheitsstadium, n (%)				
II	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)
III	1 (2,4)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (7,1)
IV	13 (31,7)	8 (42,1)	5 (35,7)	6 (21,4)
IVA	4 (9,8)	3 (15,8)	1 (7,1)	3 (10,7)
IVB	2 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,7)
IVC	21 (51,2)	7 (36,8)	8 (57,1)	13 (46,4)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)				
Mittelwert (SD)	31,9 (29,5)	44,6 (51,9)	55,9 (88,4)	55,4 (69,8)
Median [Min; Max]	19,7 [7,9; 139,6]	33,6 [5,3; 247,0]	23,8 [5,9; 343,1]	23,5 [5,9; 337,8]
vorherige Therapielinien[c], n (%)				
Adjuvant, neoadjuvant oder definitiv	9 (22,0)	1 (5,3)	1 (7,1)	4 (14,3)
Erstlinie	22 (53,7)	12 (63,2)	9 (64,3)	17 (60,7)
Zweitlinie	10 (24,4)	6 (31,6)	4 (28,6)	7 (25,0)
vorherige Strahlentherapie, n (%)				
Ja	35 (85,4)	16 (84,2)	13 (92,9)	24 (85,7)
Nein	6 (14,6)	3 (15,8)	1 (7,1)	4 (14,3)
vorheriger onkologischer Eingriff, n (%)				
Ja	24 (58,5)	10 (52,6)	12 (85,7)	19 (67,9)
Nein	17 (41,5)	9 (47,4)	2 (14,3)	9 (32,1)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der EQ-5D VAS Completers zu Woche 9, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Anzahl der EQ-5D VAS Non-Completers zu Woche 9, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

d: Die Therapielinie bezieht sich auf die letzte vorhergehende Therapie

CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Humane Papillomviren; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; WHO: World Health Organization.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,51; 95 %-KI: [0,34; 0,79]; p = 0,002) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 6,9 Monaten und bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 2,7 Monaten (Tabelle 4-31 und Abbildung 6).

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR = 0,47; 95 %-KI: [0,26; 0,84]; p = 0,011). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 10,6 Monaten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 5,6 Monaten (Tabelle 4-32 und Abbildung 7).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**	
	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]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	55	44 (80,0)	6,9 [4,9; 10,3]	54	50 (92,6)	2,7 [2,2; 4,8]	0,51 [0,34; 0,79]	0,002

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

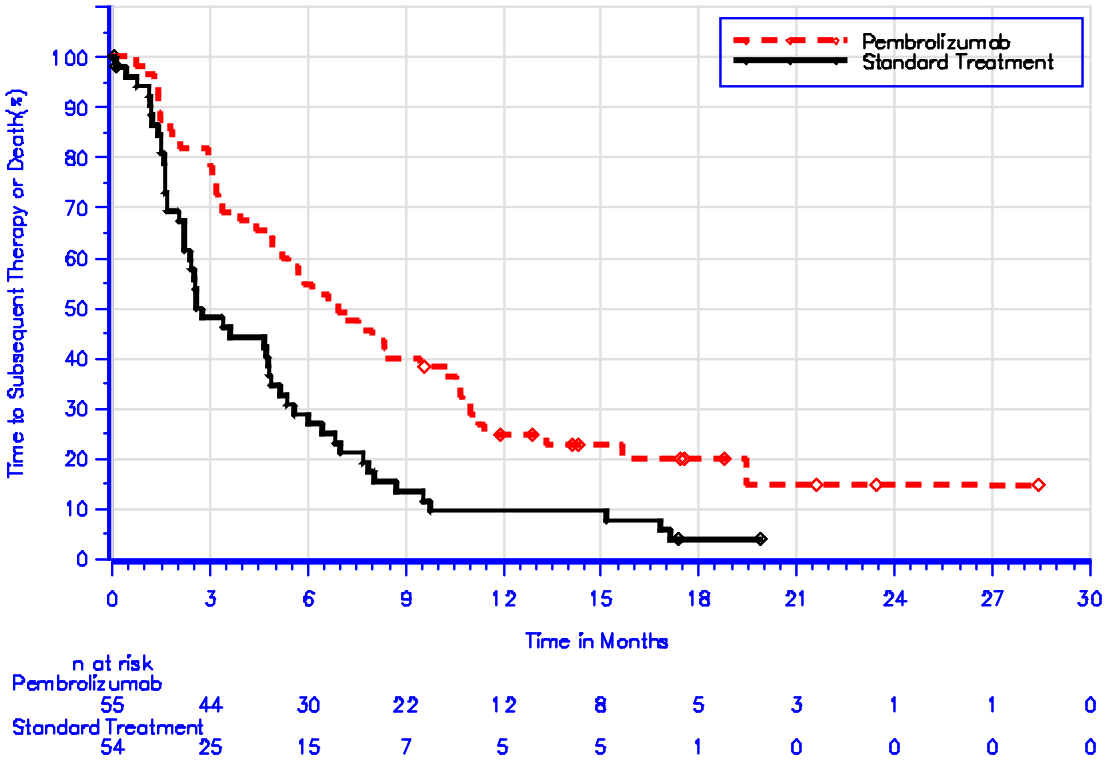
c: Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die ein Überlebensupdate nach dem Datenschnitt aufweisen, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 6: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Kaplan-Meier-Kurve für die Studie KEYNOTE 040

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	55	24 (43,6)	10,6 [7,6; -]	54	26 (48,1)	5,6 [4,7; 9,5]	0,47 [0,26; 0,84]	0,011

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

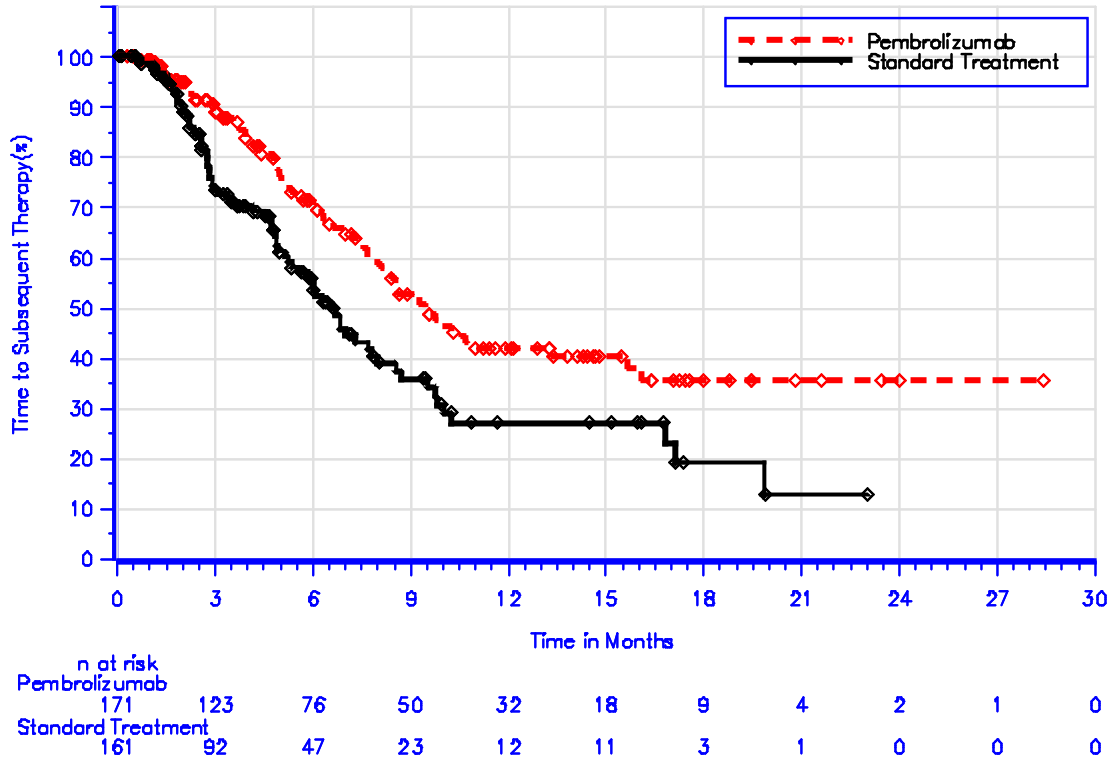
c: Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes, zensiert. Patienten, die ein Überlebensupdate nach dem Datenschnitt aufweisen, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 7: Zeit bis zur ersten Folgetherapie: Kaplan-Meier-Kurve für die Studie KEYNOTE 040

Die Tabelle 4-33 zeigt die onkologischen Folgetherapien, die Patienten in der Studie KEYNOTE 040 erhalten haben.

Tabelle 4-33: Übersicht der Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 040 für die TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %

	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Pembrolizumab n[b,c,d] (%)		Standardtherapie n[b,c,d] (%)	
Anzahl an Patienten	55		54	
Mit mindestens einer Begleitmedikation	21	(38,2)	24	(44,4)
Keine Begleitmedikationen	34	(61,8)	30	(55,6)
Antineoplastische und Immunmodulierende Therapien				
antineoplastische Therapien	**21**	**(38,2)**	**24**	**(44,4)**
B-000054824	1	(1,8)	0	(0,0)
PI3 Kinase Inhibitor (unspezifiziert)	1	(1,8)	0	(0,0)
Acalabrutinib	0	(0,0)	1	(1,9)
Afatinib	1	(1,8)	1	(1,9)
(unspezifischer) anti-OX40 Antikörper	0	(0,0)	1	(1,9)
Antisense-Oligonukleotid STAT3 Inhibitor (unspezifiziert)	0	(0,0)	1	(1,9)
Avelumab	0	(0,0)	1	(1,9)
Capecitabin	0	(0,0)	1	(1,9)
Carboplatin	0	(0,0)	8	(14,8)
Cetuximab	5	(9,1)	5	(9,3)

	Studie: KEYNOTE 040[a]			
	Pembrolizumab n[b,c,d]	(%)	Standardtherapie n[b,c,d]	(%)
Cisplatin	1	(1,8)	0	(0,0)
Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor (unspezifiziert)	0	(0,0)	1	(1,9)
Cyclophosphamid	1	(1,8)	0	(0,0)
Docetaxel	1	(1,8)	3	(5,6)
Doxorubicin Hydrochlorid	1	(1,8)	0	(0,0)
Durvalumab	2	(3,6)	1	(1,9)
Fluorouracil	2	(3,6)	0	(0,0)
Gemcitabin	0	(0,0)	1	(1,9)
Irinotecan Hydrochlorid	1	(1,8)	0	(0,0)
Masitinib Mesylate	1	(1,8)	0	(0,0)
Methotrexat	4	(7,3)	5	(9,3)
Nimotuzumab	1	(1,8)	0	(0,0)
Nivolumab	1	(1,8)	3	(5,6)
Paclitaxel	9	(16,4)	11	(20,4)
Pembrolizumab	2	(3,6)	1	(1,9)
Ribociclib	0	(0,0)	1	(1,9)
Utomilumab	0	(0,0)	1	(1,9)
Vinorelbin	0	(0,0)	1	(1,9)
Immunstimulantien	**1**	**(1,8)**	**0**	**(0,0)**
Toll-ähnlicher Rezeptor 9 Agonist	1	(1,8)	0	(0,0)
Immunsuppressiva	**2**	**(3,6)**	**0**	**(0,0)**
CXCR2 Inhibitor (unspezifiziert)	2	(3,6)	0	(0,0)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Patienten mit mehreren Begleittherapien werden nur einmal pro Kategorie aufgeführt
d: Die Analyse beinhaltet nur Therapien, deren Inzidenzrate den Kriterien entspricht
e: Medikamente wie Prüfpräparate (unspezifiziert) werden in der Tabelle nicht berücksichtigt
TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

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 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 040	Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand des eEORTC QLQ-C30 Fragenbogens Version 3.0 herangezogen. 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). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur Operationalisierung „Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung" die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 von Studienbeginn bis zu Woche 9 dargestellt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 15, 21, 27 und 33 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihrer Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum 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. 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 Gesundheitszustands erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht" (=1) bis „ausgezeichnet" (=7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (38) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (15).
(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30	

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 4-35: 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 040	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch

a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu Woche 9 lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Mai 2017 bei 76,4 % im Pembrolizumab- und bei 40,4 % im Standardtherapie-Arm. Der Unterschied zwischen den Nichtberücksichtigungsanteilen in den beiden Studienarmen entspricht 36,0 Prozentpunkten. Zudem besteht Potential für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotential 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. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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 040 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 Zusatznutens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung).

Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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 Funktionssubskalen								
Allgemeiner Gesundheitszustand	55	28 (50,9)	4,9 [1,5; 16,2]	47	12 (25,5)	Not reached [0,8; -]	1,16 [0,57; 2,39]	0,680
Körperliche Funktion	55	27 (49,1)	4,9 [2,5; -]	47	13 (27,7)	13,4 [1,4; 16,8]	1,21 [0,57; 2,56]	0,624
Rollenfunktion	55	31 (56,4)	3,6 [1,4; 7,6]	47	13 (27,7)	3,5 [1,4; -]	0,98 [0,49; 1,96]	0,957
Emotionale Funktion	55	30 (54,5)	3,5 [1,5; -]	47	9 (19,1)	Not reached [2,1; -]	1,79 [0,81; 3,95]	0,149
Kognitive Funktion	55	28 (50,9)	4,4 [2,1; 6,3]	47	15 (31,9)	2,8 [0,9; 6,3]	0,72 [0,36; 1,47]	0,370
Soziale Funktion	55	25 (45,5)	6,1 [2,1; -]	47	12 (25,5)	3,5 [1,4; -]	0,94 [0,45; 1,97]	0,866

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in keiner Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-36).

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9

Die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 von Studienbeginn zu Woche 9 ist in Tabelle 4-37 ergänzend dargestellt.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[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. Standardtherapie**	
						Mittelwert-differenz[d] **[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]
Allgemeiner Gesundheitszustand							
Pembrolizumab	55	55	55,7 (19,6)	59,1 (19,4)	1,1 (3,1)	-2,37	0,627
Standardtherapie	47	47	50,2 (26,6)	63,2 (22,3)	3,5 (4,2)	[-12,08; 7,33]	
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab	55	55	73,5 (18,2)	75,9 (21,0)	-3,9 (2,7)	-2,24	0,633
Standardtherapie	47	47	67,8 (24,4)	77,9 (22,6)	-1,7 (3,8)	[-11,65; 7,18]	
Rollenfunktion							
Pembrolizumab	55	55	67,3 (30,9)	76,2 (27,3)	5,2 (3,4)	5,35	0,360
Standardtherapie	47	47	64,0 (32,9)	72,8 (28,4)	-0,2 (4,9)	[-6,31; 17,01]	
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab	55	55	78,1 (22,6)	79,6 (22,0)	-1,3 (3,0)	3,29	0,507
Standardtherapie	47	47	71,7 (24,1)	72,4 (23,7)	-4,5 (4,1)	[-6,54; 13,11]	
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab	55	55	80,6 (20,7)	82,5 (19,8)	-2,3 (3,1)	-4,25	0,413
Standardtherapie	47	47	81,8 (20,8)	86,8 (20,5)	1,9 (4,3)	[-14,56; 6,05]	
Soziale Funktion							
Pembrolizumab	55	55	70,1 (29,6)	77,4 (29,6)	4,8 (3,7)	5,39	0,388
Standardtherapie	47	47	65,1 (27,2)	74,6 (28,0)	-0,6 (5,2)	[-7,00; 17,77]	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

d: cLDA-Modell mit den PRO-Scores als Antwortvariablen und Behandlung durch Studienbesuchsinteraktion und Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)) als Kovariaten. Positive Mittelwertdifferenzen bedeuten eine Überlegenheit von Pembrolizumab

cLDA: constrained Longitudinal Data Analysis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

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 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 040	Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 20.0) 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: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Spezifische unerwünschte Ereignisse: - Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)[a]
a: AEOSI sind Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Sie dienen der Signaldetektion im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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 4-39: 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 040						
UE gesamt	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch
SUE	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–5)	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch
Spezifische UE						
UE nach Systemorgan-klasse	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch
Immunvermittelte UE (AEOSI)	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja	hoch

a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 040 umfasst die ASaT-Population im Pembrolizumab-Arm 55 und im Standardtherapie-Arm 50 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 55 Patienten dem Pembrolizumab-Arm und 54 Patienten dem Standardtherapie-Arm zugeordnet.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

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 unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotential 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.

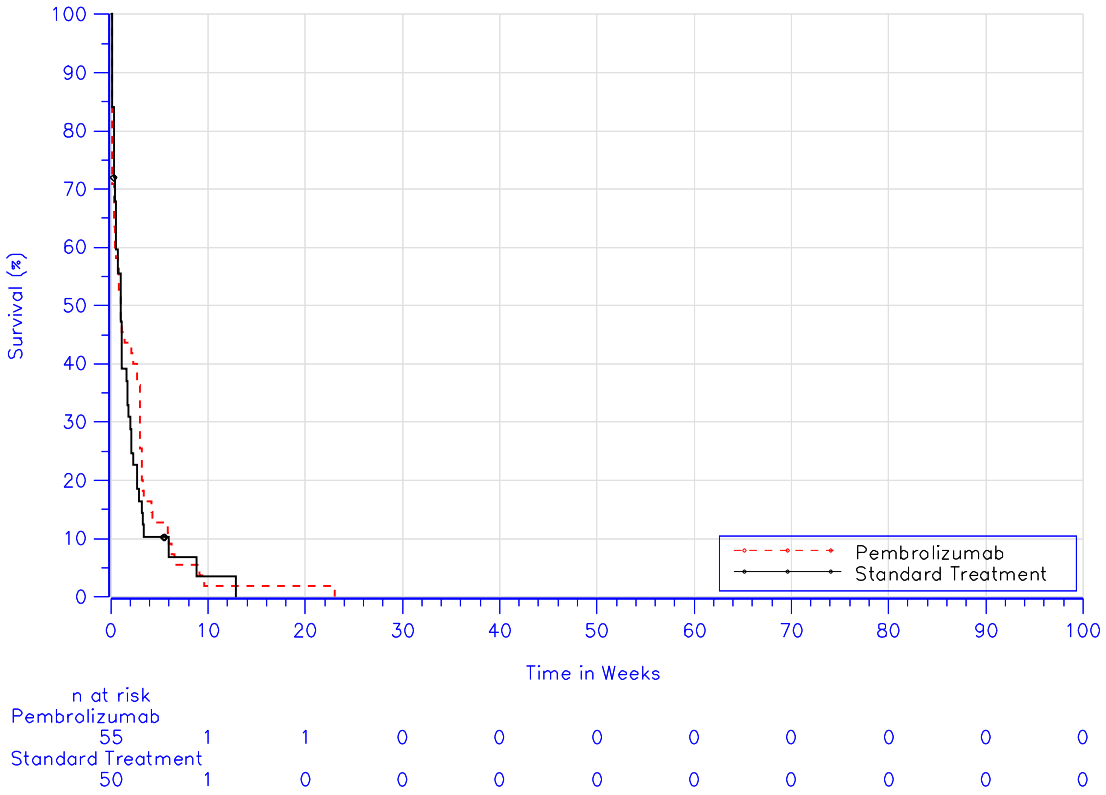
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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	55	55 (100,0)	1,0 [0,3; 2,7]	50	47 (94,0)	1,0 [0,6; 1,7]	0,88 [0,60; 1,31]	0,541
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55	27 (49,1)	30,6 [12,6; -]	50	20 (40,0)	39,6 [10,9; -]	1,07 [0,60; 1,92]	0,813
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	36 (65,5)	18,9 [6,4; 44,6]	50	29 (58,0)	8,9 [3,1; -]	0,80 [0,49; 1,31]	0,378
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	55	7 (12,7)	Not reached [70,6; -]	50	7 (14,0)	Not reached [-; -]	0,66 [0,22; 1,92]	0,440

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 040 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Standardtherapie (HR = 0,88; 95 %-KI: [0,60; 1,31]; p = 0,541; siehe Tabelle 4-40 und Abbildung 8). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, als auch bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 1,0 Wochen. Die mediane Behandlungsdauer lag im Pembrolizumab-Arm bei 4,2 Monaten und im Standardtherapie-Arm bei 1,8 Monaten.

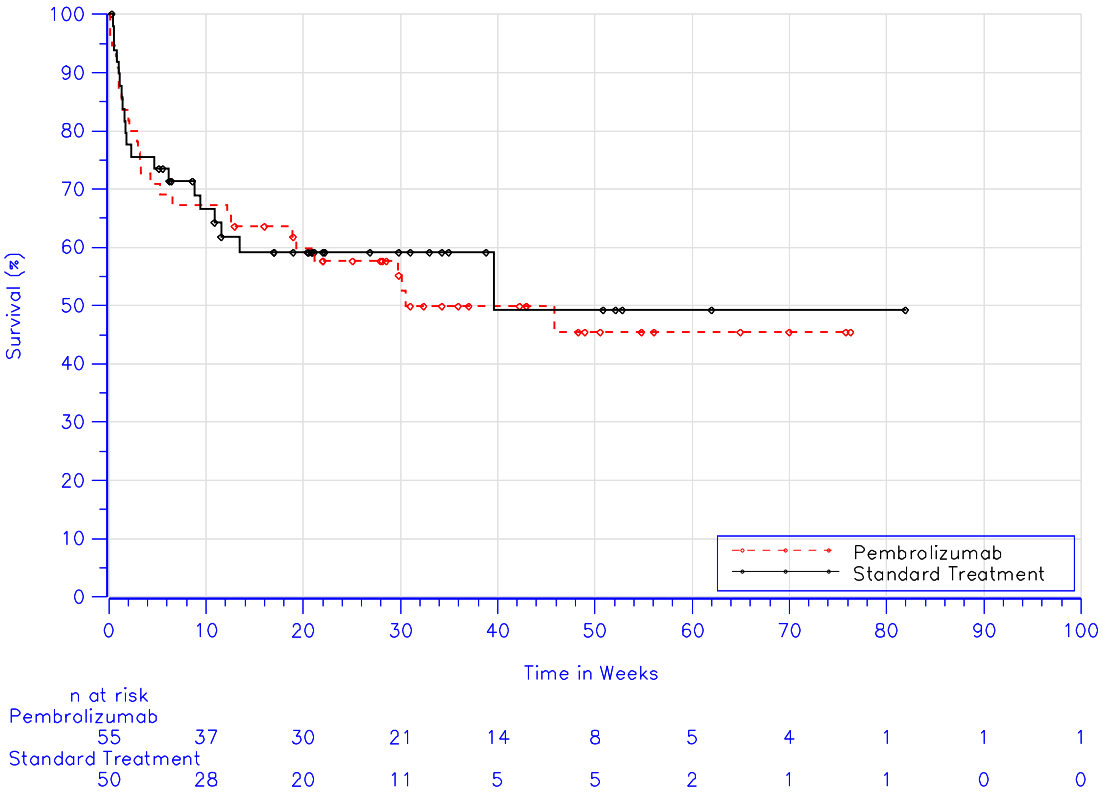


Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 8: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 040

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 040 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Standardtherapie (HR = 1,07; 95 %-KI: [0,60; 1,92]; p = 0,813; siehe Tabelle 4-40 und Abbildung 9). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden im Median bei 30,6 Wochen und bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 39,6 Wochen. Die mediane Beobachtungszeit für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrug 7,1 Monate im Pembrolizumab- und 4,5 Monate im Standardtherapie-Arm.

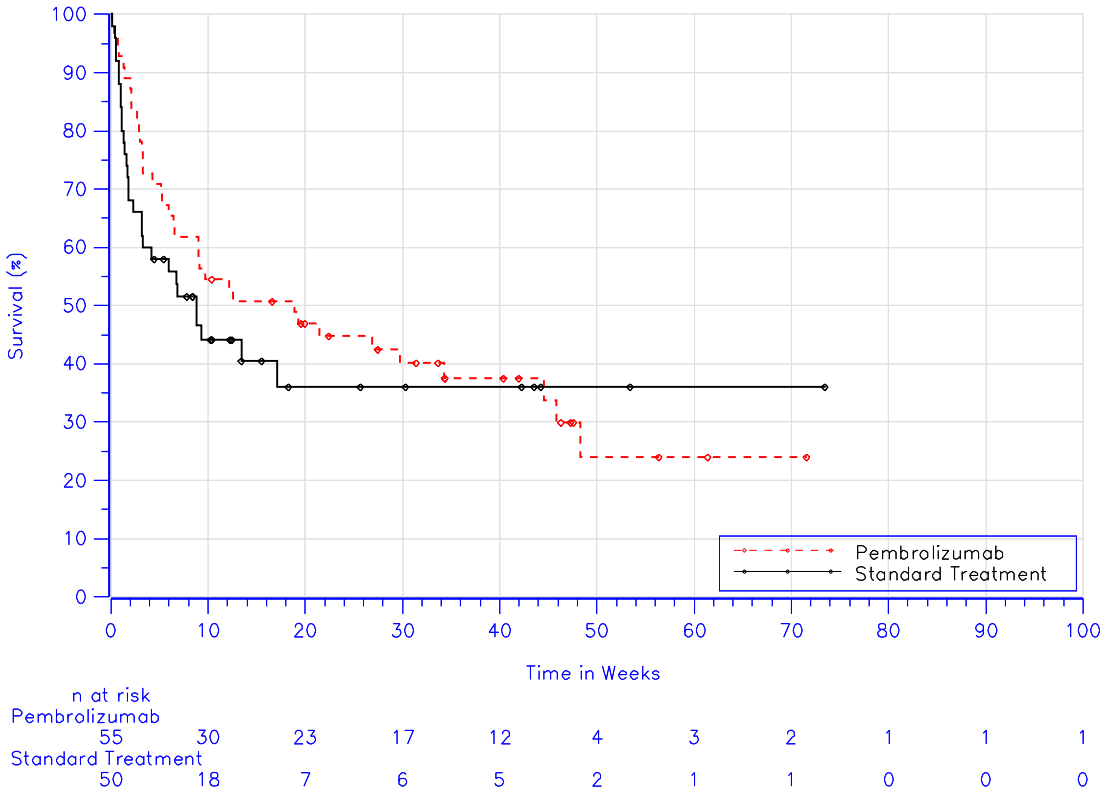


Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 9: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 040

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5)

In der Studie KEYNOTE 040 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Standardtherapie (HR = 0,80; 95 %-KI: [0,49; 1,31]; p = 0,378; siehe Tabelle 4-40 und Abbildung 10). Unter Pembrolizumab tritt ein schweres unerwünschtes Ereignis deutlich später auf als unter Standardtherapie (mediane Zeit 18,9 Wochen im Pembrolizumab-Arm und 8,9 Wochen im Standardtherapie-Arm).

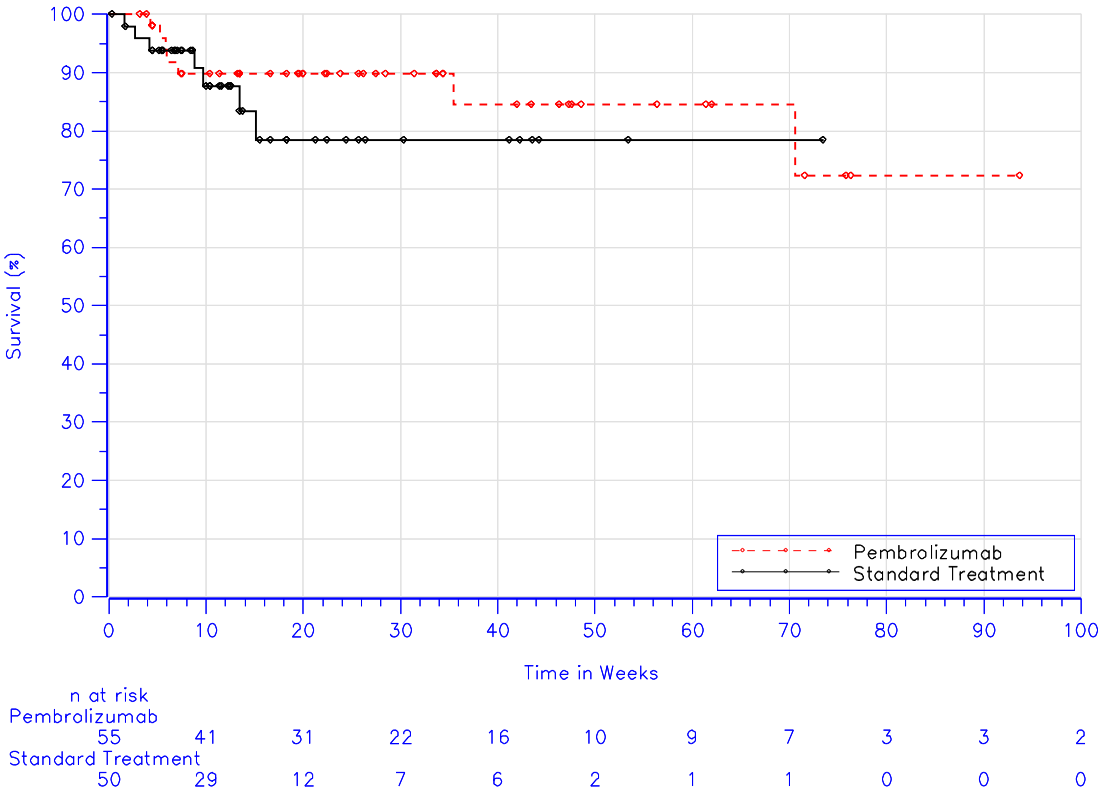


Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 040

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

In der Studie KEYNOTE 040 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Standardtherapie (HR = 0,66; 95 %-KI: [0,22; 1,92]; p = 0,440; siehe Tabelle 4-40 und Abbildung 11). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. Mai 2017) war die mediane Ereigniszeit in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Häufigkeit der Therapieabbrecher wegen eines unerwünschten Ereignisses war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (12,7 % unter Pembrolizumab vs. 14,0 % unter Standardtherapie).



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 11: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 040

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Für die Systemorganklassen, bei denen statistische Signifikanz erreicht wurde, wird die Häufigkeit der Ereignisse auf Ebene der PT beschrieben. Wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 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 Standardtherapie ergänzt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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	55	17 (30,9)	Not reached [33,7; -]	50	14 (28,0)	Not reached [24,9; -]	0,88 [0,43; 1,82]	0,737

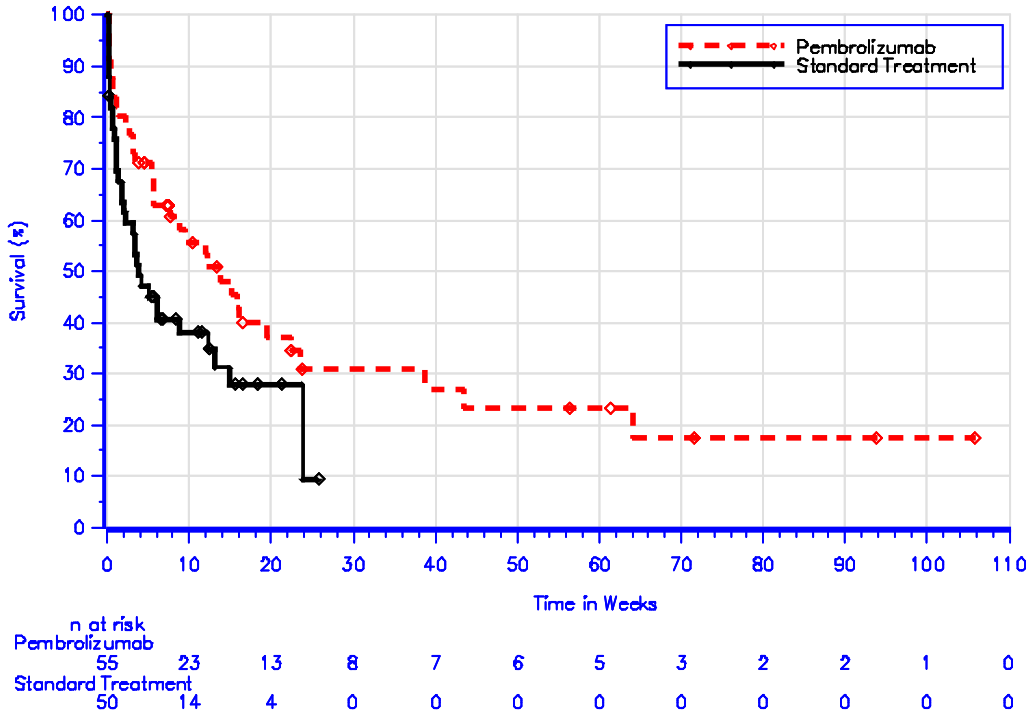
Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Herzerkrankungen	55	3 (5,5)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	2,15 [0,22; 21,41]	0,515
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	4 (7,3)	Not reached [-; -]	50	4 (8,0)	Not reached [44,3; -]	0,47 [0,11; 2,08]	0,322
Endokrine Erkrankungen	55	12 (21,8)	Not reached [38,7; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	8,52 [1,10; 65,78]	0,040
Augenerkrankungen	55	9 (16,4)	Not reached [89,4; -]	50	4 (8,0)	Not reached [-; -]	1,30 [0,38; 4,42]	0,679
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	35 (63,6)	9,6 [3,1; 21,1]	50	32 (64,0)	3,9 [2,1; 9,0]	0,78 [0,48; 1,26]	0,310
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	35 (63,6)	13,9 [5,7; 22,3]	50	35 (70,0)	3,9 [1,7; 12,3]	0,60 [0,37; 0,97]	0,037
Leber- und Gallenerkrankungen	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	2 (4,0)	Not reached [-; -]	0,43 [0,04; 4,74]	0,491
Erkrankungen des Immunsystems	55	2 (3,6)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	23 (41,8)	44,6 [19,3; -]	50	23 (46,0)	20,0 [9,7; 27,0]	0,56 [0,30; 1,04]	0,066
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	11 (20,0)	102,6 [42,0; 102,6]	50	9 (18,0)	Not reached [27,7; -]	0,56 [0,21; 1,45]	0,229
Untersuchungen	55	22 (40,0)	102,3 [16,1; 102,3]	50	18 (36,0)	34,3 [15,0; -]	0,81 [0,43; 1,52]	0,505
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	32 (58,2)	23,9 [12,1; 48,4]	50	20 (40,0)	24,4 [8,6; -]	0,94 [0,53; 1,68]	0,844
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	20 (36,4)	69,7 [17,6; -]	50	10 (20,0)	Not reached [35,9; -]	1,41 [0,65; 3,03]	0,381
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	13 (23,6)	Not reached [39,6; -]	50	6 (12,0)	Not reached [39,6; -]	1,67 [0,63; 4,43]	0,304
Erkrankungen des Nervensystems	55	21 (38,2)	58,0 [28,0; -]	50	14 (28,0)	39,0 [39,0; -]	0,94 [0,46; 1,90]	0,857
Produkt-assoziierte Probleme	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	14 (25,5)	Not reached [35,0; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	3,55 [1,01; 12,47]	0,048
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	4 (7,3)	Not reached [-; -]	50	6 (12,0)	Not reached [-; -]	0,44 [0,12; 1,59]	0,212
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	31 (56,4)	22,4 [9,1; 34,3]	50	20 (40,0)	15,9 [11,6; -]	0,95 [0,53; 1,69]	0,853
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	21 (38,2)	30,7 [24,7; -]	50	21 (42,0)	12,1 [3,3; -]	0,47 [0,24; 0,91]	0,026

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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]
Gefäßerkrankungen	55	8 (14,5)	Not reached [51,6; -]	50	10 (20,0)	Not reached [-; -]	0,54 [0,21; 1,39]	0,199

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

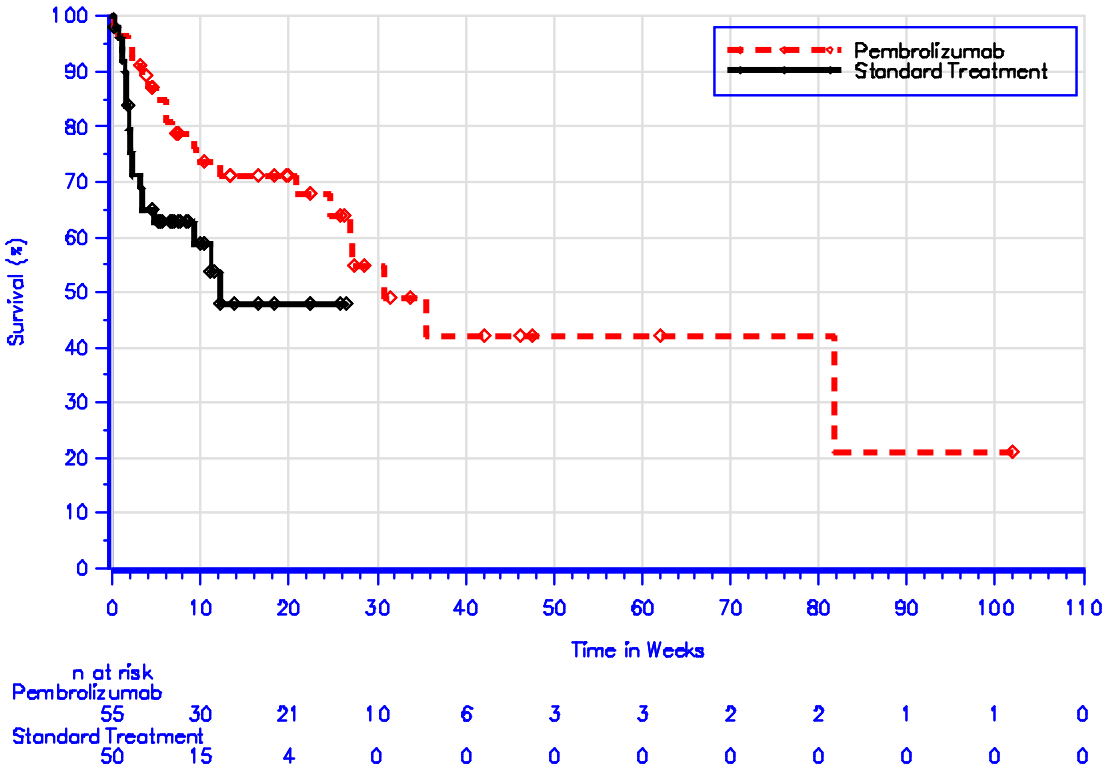
In den folgenden Systemorganklassen zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (Tabelle 4-41):

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 12) (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 13,9 Wochen vs. 3,9 Wochen; HR = 0,60; 95 %-KI: [0,37; 0,97]; p = 0,037)
  - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Standardtherapie):
    - Asthenie (20,0 % vs. 16,0 %)
    - Ermüdung (14,5 % vs. 40,0 %)
    - Schleimhautentzündung (10,9 % vs. 20,0 %)
    - Fieber (18,2 % vs. 10,0 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 13) (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 30,7 Wochen vs. 12,1 Wochen; HR = 0,47; 95 %-KI: [0,24; 0,91]; p = 0,026)
  - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Standardtherapie):
    - Akneiforme Dermatitis (0,0 % vs. 14,0 %)
    - Juckreiz (10,9 % vs. 10,0 %)
    - Ausschlag (7,3 % vs.10,0 %)



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 12: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 040



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 13: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 040

In den folgenden Systemorganklassen zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (Tabelle 4-41):

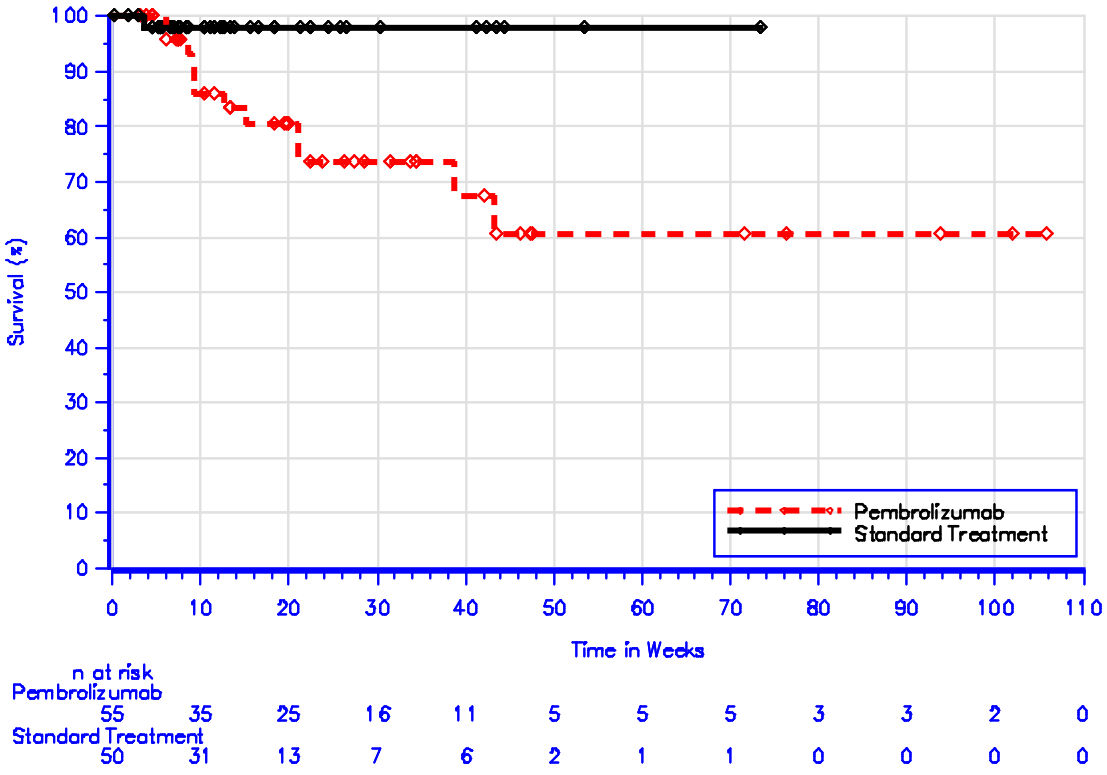
- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 14)
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht; HR = 8,52; 95 %-KI: [1,10; 65,78]; p = 0,040)

  - PT mit ≥ 10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Standardtherapie):

    - Hypothyreose (18,2 % vs. 2,0 %)

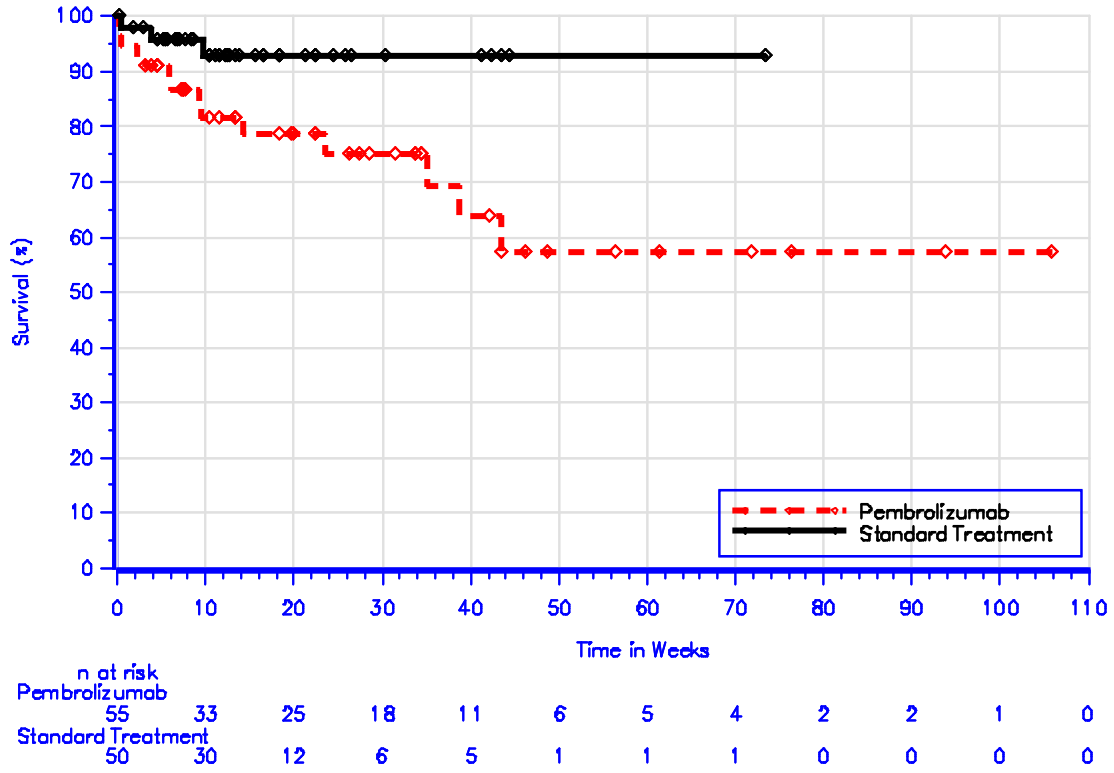
- Psychiatrische Erkrankungen (Abbildung 15)
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht; HR = 3,55; 95 %-KI: [1,01; 12,47]; p = 0,048)

- PT mit ≥10 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab vs. Standardtherapie):
  - Schlaflosigkeit (12,7 % vs. 2,0 %)



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 14: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Endokrine Erkrankungen“ bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 040



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 15: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 040

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Standardtherapie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	0,80 [0,05; 12,79]	0,873
Herzerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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]
Endokrine Erkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	6 (10,9)	Not reached [64,1; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	3,86 [0,45; 33,02]	0,217
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	4 (7,3)	Not reached [-; -]	50	6 (12,0)	Not reached [39,6; -]	0,49 [0,14; 1,76]	0,273
Leber- und Gallenerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	10 (18,2)	102,3 [54,9; 102,3]	50	6 (12,0)	Not reached [-; -]	1,04 [0,36; 2,95]	0,948
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	2 (4,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	2 (4,0)	Not reached [39,6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	5 (9,1)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	3 (5,5)	Not reached [-; -]	50	2 (4,0)	Not reached [-; -]	1,15 [0,19; 6,97]	0,882
Erkrankungen des Nervensystems	55	2 (3,6)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	1,73 [0,16; 19,05]	0,655
Produkt-assoziierte Probleme	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	10 (18,2)	95,7 [95,7; -]	50	8 (16,0)	Not reached [-; -]	0,90 [0,35; 2,35]	0,834
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	2 (3,6)	Not reached [70,6; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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]
Gefäßerkrankungen	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

In den Systemorganklassen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Standardtherapie (Tabelle 4-42).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	4 (8,0)	Not reached [-; -]	0,16 [0,02; 1,46]	0,104
Herzerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	9 (16,4)	Not reached [48,3; -]	50	4 (8,0)	Not reached [-; -]	1,34 [0,40; 4,51]	0,636
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	7 (12,7)	Not reached [-; -]	50	12 (24,0)	Not reached [39,6; -]	0,43 [0,17; 1,10]	0,080
Leber- und Gallenerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	10 (18,2)	102,3 [54,9; 102,3]	50	7 (14,0)	Not reached [39,6; -]	0,75 [0,27; 2,09]	0,581
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	1 (1,8)	102,6 [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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]
Untersuchungen	55	5 (9,1)	Not reached [-; -]	50	8 (16,0)	Not reached [39,6; -]	0,48 [0,16; 1,47]	0,198
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	8 (14,5)	Not reached [-; -]	50	5 (10,0)	Not reached [-; -]	1,00 [0,32; 3,16]	0,995
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	2 (3,6)	Not reached [-; -]	50	2 (4,0)	Not reached [-; -]	0,83 [0,12; 5,91]	0,853
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	5 (9,1)	Not reached [-; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	1,32 [0,31; 5,58]	0,702
Erkrankungen des Nervensystems	55	3 (5,5)	Not reached [-; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	0,89 [0,18; 4,42]	0,889
Produkt-assoziierte Probleme	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	8 (14,5)	95,7 [95,7; -]	50	7 (14,0)	Not reached [-; -]	0,71 [0,25; 2,06]	0,530
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	2 (3,6)	Not reached [70,6; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	0,39 [0,06; 2,59]	0,328
Gefäßerkrankungen	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

In den Systemorganklassen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Standardtherapie (Tabelle 4-43).

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**	
	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	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	0,24 [0,02; 2,32]	0,217
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	55	1 (1,8)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	0,89 [0,06; 14,25]	0,935
Produkt-assoziierte Probleme	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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 der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	2 (3,6)	Not reached [-; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	0,51 [0,09; 3,09]	0,467
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	2 (3,6)	Not reached [70,6; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

In den Systemorganklassen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Standardtherapie (Tabelle 4-44).

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie	
	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]
AEOSI	55	17 (30,9)	43,3 [22,3; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	4,38 [1,28; 14,98]	0,019
Schwerwiegende AEOSI	55	3 (5,5)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	2,55 [0,26; 24,62]	0,418
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

In der Studie KEYNOTE 040 zeichnet sich für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Pembrolizumab ab. Für die Endpunkte Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ist

kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen (Tabelle 4-45, Abbildung 17 und Abbildung 18).

Die Anzahl an Patienten mit einem immunvermittelten unerwünschten Ereignis gesamt war mit 17 Patienten (30,9 %) im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu 3 Patienten (6,0 %) im Standardtherapie-Arm statistisch signifikant höher (HR = 4,38; 95 %-KI: [1,28; 14,98]; p = 0,019) (Tabelle 4-45 und Abbildung 16). Die häufigsten Systemorganklassen, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind „Endokrine Erkrankungen“ (20,0 % vs. 2,0 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5,5 % vs. 0,0 %) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (3,6 % vs. 2,0 %) (Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Patienten mit Ereignis[b] n (%)**	
Systemorganklasse[c] **PT[d]**	**Pembrolizumab** **N[e] = 55**	**Standardtherapie** **N[e] = 50**
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	17 (30,9)	3 (6,0)
Endokrine Erkrankungen	11 (20,0)	1 (2,0)
Hyperthyreose	1 (1,8)	0 (0,0)
Hypothyreose	10 (18,2)	1 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,8)	1 (2,0)
Kolitis	1 (1,8)	1 (2,0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (3,6)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	2 (3,6)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (3,6)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	2 (3,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (5,5)	0 (0,0)
Pneumonitis	3 (5,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (3,6)	1 (2,0)
Dermatitis bulloes	1 (1,8)	0 (0,0)
Hauttoxizität	0 (0,0)	1 (2,0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (1,8)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

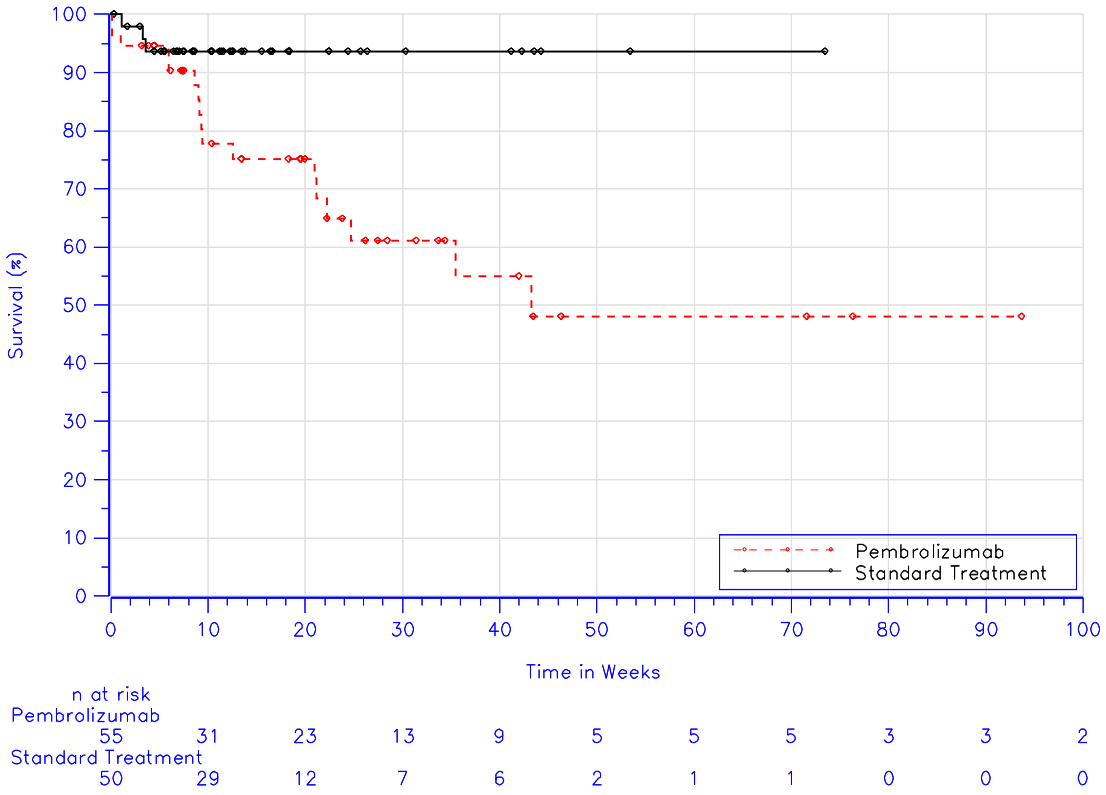
b: Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient mindestens 30 Tage auf unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet (90 Tage auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

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

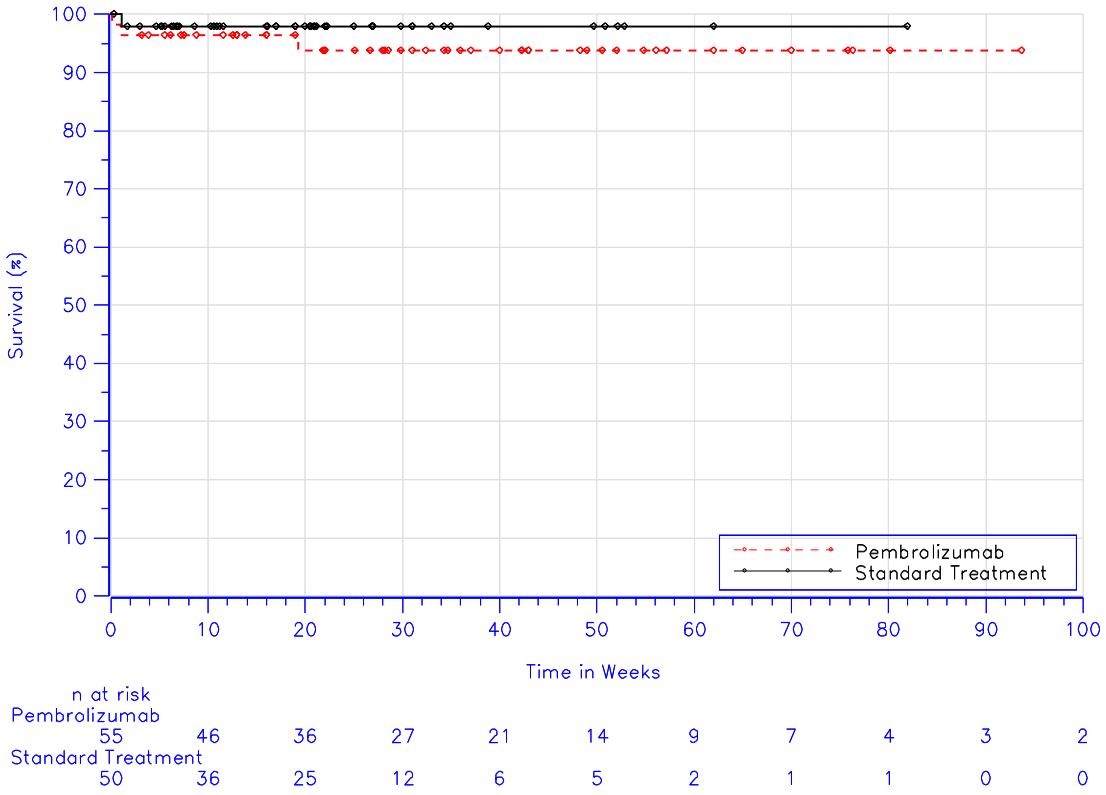
e: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.



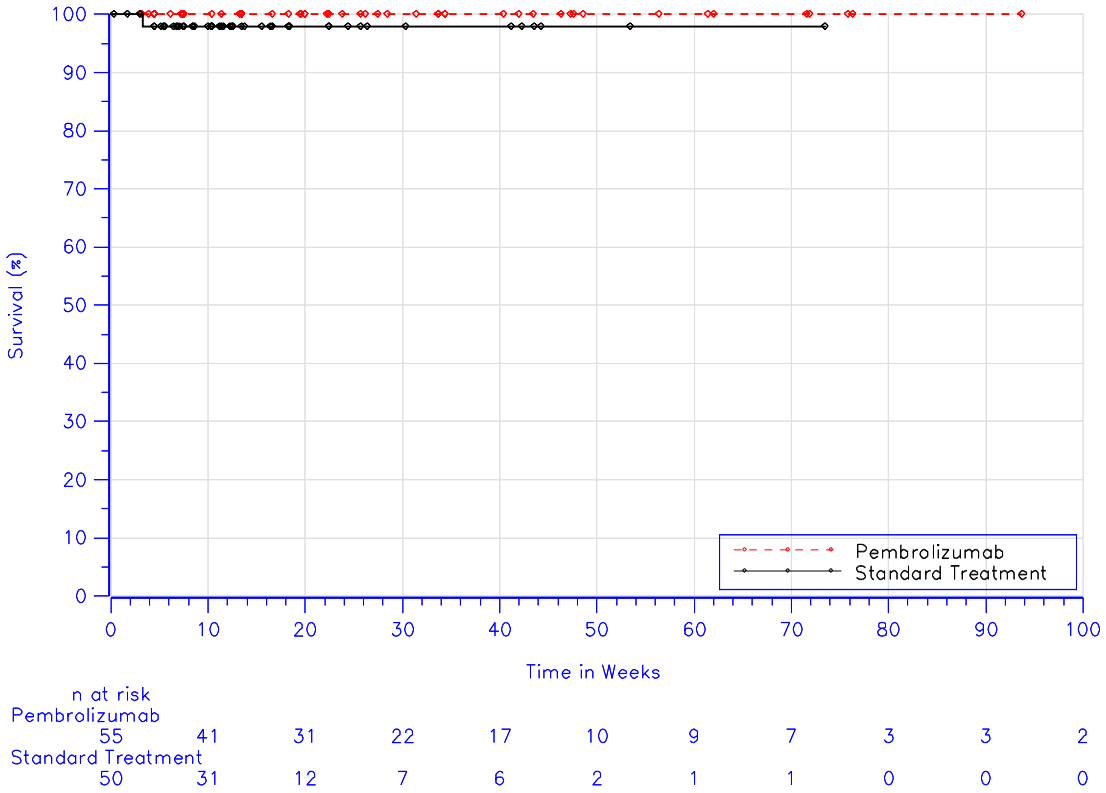
Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 040



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 040



Database Cutoff Date: 15MAY2017

Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 040

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.

4.3.1.3.2 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 die in Tabelle 4-7 genannten Subgruppen analysiert. Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran‘s-Q-Statistik gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist unbedingt das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Test bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 369 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-47). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ ist demnach statistisch mit etwa 18 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 11 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 97,8 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,01 %.

Tabelle 4-47: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	369
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	11
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	18
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 11 falsch positiven Interaktionstests[b]	97,8 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,01 %

a: Es werden alle Testungen gewertet, für welche in den Tabelle 4-48 bis Tabelle 4-73 kein n.a. bzw. n.c. angegeben ist.

b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation

Quelle: eigene Berechnung durch MSD.

n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechenbar)

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) wurden der Vollständigkeit halber aber dennoch dem Nutzendossier in Quelle (77) beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-48 bis Tabelle 4-73) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 040 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 11 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich):

  Positive Interaktionstests für Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala „Schmerzen“ (p = 0,017) und Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskala „Krankheitsgefühl“ (p = 0,003).

- Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre):

  Positive Interaktionstests für Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala „Verstopfung“ (p = 0,039), Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskala „Gewichtsabnahme“ (p = 0,010) und Zeit bis zur ersten Folgetherapie (p = 0,045).

- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1):

  Positive Interaktionstests für die Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskala „Krankheitsgefühl“ (p = 0,040) und der Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionssubskala „Körperliche Funktion“ (p = 0,018).

- Subgruppe Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß):

  Positiver Interaktionstest für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (p = 0,029).

- Subgruppe Therapielinie (Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie):

  Positiver Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse gesamt nach der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ (p = 0,007).

- Subgruppe Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Methotrexat vs. Docetaxel vs. Cetuximab):

  Positive Interaktionstests für die Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionssubskala „Rollenfunktion“ (p = 0,027) und unerwünschte Ereignisse gesamt nach der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (p = 0,024).

Gesamtüberleben

Tabelle 4-48: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Mortalität							
Gesamtüberleben	0,233	0,531	0,181	0,665	n.c.	n.c.	0,362

Tabelle 4-49: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Mortalität					
Gesamtüberleben	n.c.	0,385	n.c.	0,994	0,601

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

Die Therapielinie (Erstlinientheraipe, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.

Krankheitssymptomatik

Tabelle 4-50: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und dem EQ-5D VAS) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 040[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)							
Erschöpfung	0,266	0,997	0,369	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Übelkeit und Erbrechen	0,134	0,271	0,414	n.a.	n.c.	n.c.	0,332
Schmerzen	**0,017[b]**	0,828	0,457	n.a.	n.c.	n.c.	0,541
Dyspnoe	0,241	0,590	0,211	n.a.	n.c.	n.c.	0,459
Schlaflosigkeit	0,429	0,115	0,628	n.a.	n.c.	n.c.	0,405
Appetitverlust	0,077	0,708	0,360	n.a.	n.c.	n.c.	0,793
Verstopfung	0,536	**0,039[b]**	0,834	n.a.	n.c.	n.c.	0,354
Diarrhoe	0,282	0,219	0,808	0,909	n.c.	n.c.	n.a.
Finanzielle Schwierigkeiten	0,825	0,929	n.a.	0,519	n.c.	n.c.	0,561
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)							
Schmerzen	0,597	0,603	0,167	0,477	n.c.	n.c.	n.a.
Schluckprobleme	0,481	0,874	0,258	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Gefühlsstörungen	0,132	0,761	0,387	n.a.	n.c.	n.c.	0,506
Sprachprobleme	0,520	0,122	0,108	0,781	n.c.	n.c.	0,630
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	0,415	0,419	0,830	n.a.	n.c.	n.c.	0,109
Probleme mit Sozialkontakten	0,243	0,690	0,320	n.a.	n.c.	n.c.	0,732

Tabelle 4-51: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und dem EQ-5D VAS) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 040[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)					
Erschöpfung	n.c.	0,279	n.c.	0,185	0,929
Übelkeit und Erbrechen	n.c.	0,249	n.c.	0,499	0,288
Schmerzen	n.c.	0,744	n.c.	0,662	0,384
Dyspnoe	n.c.	0,710	n.c.	0,644	0,789
Schlaflosigkeit	n.c.	0,537	n.c.	0,417	0,563
Appetitverlust	n.c.	0,490	n.c.	0,390	0,937
Verstopfung	n.c.	0,542	n.c.	0,538	0,295
Diarrhoe	n.c.	n.a.	n.c.	0,467	n.c.
Finanzielle Schwierigkeiten	n.c.	n.a.	n.c.	0,250	n.c.
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)					
Schmerzen	n.c.	0,706	n.c.	0,290	0,058
Schluckprobleme	n.c.	0,841	n.c.	0,794	0,721
Gefühlsstörungen	n.c.	0,847	n.c.	0,246	0,625
Sprachprobleme	n.c.	0,085	n.c.	0,729	0,328
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	n.c.	0,097	n.c.	0,804	0,616
Probleme mit Sozialkontakten	n.c.	0,540	n.c.	0,345	0,138

Tabelle 4-52: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und dem EQ-5D VAS) (Teil 3)

Studie: KEYNOTE 040[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
Endpunkte	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)							
Verminderte Sexualität	n.a.	0,609	0,843	n.a.	n.c.	n.c.	0,934
Zahnprobleme	0,724	0,245	0,995	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Probleme beim Mundöffnen	0,178	0,865	0,162	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Mundtrockenheit	n.a.	0,412	0,964	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Klebriger Speichel	0,437	0,418	0,168	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Husten	0,287	0,709	0,148	n.a.	n.c.	n.c.	0,317
Krankheitsgefühl	**0,003[b]**	0,662	**0,040[b]**	0,882	n.c.	n.c.	n.a.
Schmerzmitteleinnahme	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Nahrungsergänzungsmitteleinnahme	0,259	0,710	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Ernährungssondeneinsatz	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gewichtsabnahme	0,198	**0,010[b]**	0,218	0,924	n.c.	n.c.	0,580
Gewichtszunahme	0,816	0,886	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	0,772
EQ-5D							
EQ-5D VAS (10 Punkte)	0,099	0,439	0,850	n.a.	n.c.	n.c.	0,558
EQ-5D VAS (7 Punkte)	0,148	0,696	0,437	0,996	n.c.	n.c.	0,591

Tabelle 4-53: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und dem EQ-5D VAS) (Teil 4)

Studie: KEYNOTE 040[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)					
Verminderte Sexualität	n.c.	0,640	n.c.	0,768	0,582
Zahnprobleme	n.c.	0,510	n.c.	0,189	0,993
Probleme beim Mundöffnen	n.c.	0,649	n.c.	n.a.	0,276
Mundtrockenheit	n.c.	0,553	n.c.	n.a.	0,707
Klebriger Speichel	n.c.	0,974	n.c.	0,428	0,447
Husten	n.c.	0,858	n.c.	0,511	0,119
Krankheitsgefühl	n.c.	0,357	n.c.	0,702	0,363
Schmerzmitteleinnahme	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Nahrungsergänzungsmitteleinnahme	n.c.	0,356	n.c.	0,171	0,870
Ernährungssondeneinsatz	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.
Gewichtsabnahme	n.c.	n.a.	n.c.	0,577	0,453
Gewichtszunahme	n.c.	0,384	n.c.	0,276	0,702
EQ-5D					
EQ-5D VAS (10 Punkte)	n.c.	0,720	n.c.	0,845	0,398
EQ-5D VAS (7 Punkte)	n.c.	0,209	n.c.	0,838	0,257

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

Die Therapielinie (Erstlinientheraipe, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Humane Papillomviren; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; QoL: Quality of Life; VAS: Visuelle Analaogskala; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-54: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie							
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,543	0,093	0,850	0,729	n.c.	n.c.	0,259
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,455	**0,045[b]**	0,348	n.a.	n.c.	n.c.	0,689

Tabelle 4-55: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	n.c.	0,908	n.c.	0,728	0,593
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	n.c.	0,803	n.c.	0,281	0,968

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05
Die Therapielinie (Erstlinientheraipe, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-56: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 040[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen							
Allgemeiner Gesundheitszustand	0,542	0,667	0,966	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Körperliche Funktion	n.a.	0,501	**0,018[b]**	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Rollenfunktion	0,161	0,180	0,947	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Emotionale Funktion	n.a.	0,487	0,331	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Kognitive Funktion	0,836	0,620	0,958	n.a.	n.c.	n.c.	0,256
Soziale Funktion	n.a.	0,361	0,162	n.a.	n.c.	n.c.	0,556

Tabelle 4-57: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf dem EORTC QLQ-C30) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 040[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen					
Allgemeiner Gesundheitszustand	n.c.	0,509	n.c.	0,898	0,691
Körperliche Funktion	n.c.	0,120	n.c.	0,058	0,895
Rollenfunktion	n.c.	0,785	n.c.	0,179	**0,027[b]**
Emotionale Funktion	n.c.	0,450	n.c.	0,314	0,478
Kognitive Funktion	n.c.	0,856	n.c.	0,180	0,276
Soziale Funktion	n.c.	0,931	n.c.	0,872	0,811

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

Die Therapielinie (Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-58: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 040[a]	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe						
Endpunkte	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Unerwünschte Ereignisse - Time to Event							
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,240	0,123	0,707	0,231	n.c.	n.c.	0,313
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,767	0,521	0,402	0,573	n.c.	n.c.	0,100
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,450	0,906	0,463	0,813	n.c.	n.c.	0,060
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,330	n.c.	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.

Tabelle 4-59: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 040[a]	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe				
Endpunkte	**Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Unerwünschte Ereignisse - Time to Event					
Unerwünschte Ereignisse gesamt	n.c.	0,507	n.c.	0,181	0,471
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.c.	0,143	n.c.	0,161	0,517
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n.c.	0,067	n.c.	0,394	0,218
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05
Die Therapielinie (Erstlinientheraipe, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-60: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 040[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Unerwünschte Ereignisse - Time to Event							
AEOSI	0,284	0,250	0,703	0,113	n.c.	n.c.	0,072
Schwerwiegende AEOSI	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabelle 4-61: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 040[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Unerwünschte Ereignisse - Time to Event					
AEOSI	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.
Schwerwiegende AEOSI	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

Die Therapielinie (Erstlinientheraipe, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region

AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-62: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 040[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Symstemorganklasse							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,675	0,192	0,074	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Herzerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Endokrine Erkrankungen	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Augenerkrankungen	0,271	0,716	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	0,857
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,542	0,413	0,336	0,290	n.c.	n.c.	0,990
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,805	0,406	0,467	0,110	n.c.	n.c.	0,374
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Immunsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,912	0,781	0,438	0,522	n.c.	n.c.	0,538
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,222	0,617	0,967	n.a.	n.c.	n.c.	0,726
Untersuchungen	0,297	0,805	0,839	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,406	0,675	0,803	0,772	n.c.	n.c.	0,691
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,102	0,417	0,910	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0,258	n.a.	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	0,917	0,914	0,224	n.a.	n.c.	n.c.	0,981

Tabelle 4-63: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 040[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Symstemorganklasse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.c.	0,878	n.c.	0,987	0,802
Herzerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Augenerkrankungen	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.c.	0,405	n.c.	0,211	0,239
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.c.	0,915	n.c.	0,053	0,575
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Immunsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.c.	0,348	n.c.	0,543	0,119
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n.c.	n.a.	n.c.	0,686	0,843
Untersuchungen	n.c.	0,935	n.c.	0,356	0,630
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.c.	0,115	n.c.	0,769	0,545
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.c.	n.a.	n.c.	0,353	0,851
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	n.c.	n.a.	n.c.	n.a.	0,390
Erkrankungen des Nervensystems	n.c.	0,907	n.c.	**0,007[b]**	0,175

Tabelle 4-64: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Teil 3)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Symstemorganklasse							
Produkt-assoziierte Probleme	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Psychiatrische Erkrankungen	0,571	0,071	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,654	0,360	0,248	0,804	n.c.	n.c.	0,731
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,184	0,842	0,426	0,785	n.c.	n.c.	0,247
Gefäßerkrankungen	n.a.	0,265	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	0,548

Tabelle 4-65: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Teil 4)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Symstemorganklasse					
Produkt-assoziierte Probleme	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Psychiatrische Erkrankungen	n.c.	n.a.	n.c.	n.a.	n.c.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.c.	0,241	n.c.	0,214	0,760
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.c.	0,387	n.c.	0,774	**0,024[b]**
Gefäßerkrankungen	n.c.	0,417	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

Studie: KEYNOTE 040[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Die Therapielinie (Erstlinientheraipe, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.					

Tabelle 4-66: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 040[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
Endpunkte	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Herzerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Augenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.c.	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Immunsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,879	n.c.	n.a.	0,405	n.c.	n.c.	0,746
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Untersuchungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Nervensystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabelle 4-67: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 040[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Herzerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Augenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Immunsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Untersuchungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Nervensystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabelle 4-68: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (Teil 3)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse							
Produkt-assoziierte Probleme	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Psychiatrische Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.a.	0,769	0,901	0,596	n.c.	n.c.	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gefäßerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabelle 4-69: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (Teil 4)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse					
Produkt-assoziierte Probleme	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Psychiatrische Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.c.	0,427	n.c.	0,267	n.c.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gefäßerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

Studie: KEYNOTE 040[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Die Therapielinie (Erstlinientheraipe, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.					

Tabelle 4-70: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 040[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
Endpunkte	**Geschlecht (weiblich vs. männlich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Herzerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Augenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.a.	n.c.	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,378	0,112	n.a.	0,244	n.c.	n.c.	**0,029[b]**
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Immunsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,812	n.c.	n.a.	0,810	n.c.	n.c.	0,256
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Untersuchungen	n.a.	n.c.	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,520	0,794	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Nervensystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabelle 4-71: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 040[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Herzerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Augenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.c.	n.a.	n.c.	0,071	n.c.
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Immunsystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Untersuchungen	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Nervensystems	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabelle 4-72: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (Teil 3)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse							
Produkt-assoziierte Probleme	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Psychiatrische Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.a.	n.c.	n.a.	n.a.	n.c.	n.c.	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gefäßerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabelle 4-73: Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 040 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (Teil 4)

Studie: KEYNOTE 040[a] / **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
	Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse					
Produkt-assoziierte Probleme	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Psychiatrische Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.c.	n.a.	n.c.	0,605	n.c.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gefäßerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

Studie: KEYNOTE 040[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Raucherstatus (aktiv vs. ehemalig vs. nie)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**	**Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein)**	**Therapielinie (Erslinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie)**	**Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Cetuximab vs. Docetaxel vs. Methotrexat)**
Die Therapielinie (Erstlinientheraipe, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; WHO: World Health Organization.					

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse wird auf eine Darstellung der Interaktionstests verzichtet, da in keiner einzigen Systemorganklasse mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (siehe auch Tabelle 4-44).

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest (p < 0,05) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein positiver Interaktionstest (p < 0,05) vor.

Krankheitssymptomatik

Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala „Schmerzen“

Studie: KEYNOTE 040[a]	Pembrolizumab			Standardtherapie			Pembrolizumab vs. Standardtherapie		p-Wert für Interaktionstest (I^2)
EORTC QLQ-C30 Schmerzen	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]	
Geschlecht									
Männlich	44	22 (50,0)	5,0 [1,5; 9,9]	36	16 (44,4)	1,4 [0,8; 2,8]	0,39 [0,17; 0,89]	0,025	0,017 (82,30 %)
Weiblich	11	7 (63,6)	3,6 [0,7; 10,1]	11	2 (18,2)	8,7 [6,5; -]	3,99 [0,71; 22,50]	0,117	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala „Schmerzen“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,017 ergibt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten eine deutliche Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab (HR: 0,39; 95 %-KI: [0,17; 0,89]; p = 0,025), während die Subgruppe der weiblichen Patienten eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab anzeigen (HR: 3,99; 95 %-KI: [0,71; 22,50]; p = 0,117). Für die Subgruppe der männlichen Patienten ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der Subgruppe „Weiblich“ ist keine präzise Schätzung des Effekts in dieser Subgruppe möglich.

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala „Verstopfung“

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**		
EORTC QLQ-C30 Verstopfung	**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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter									
< 65 Jahre	32	11 (34,4)	6,9 [2,8; -]	27	9 (33,3)	6,3 [0,7; -]	0,49 [0,18; 1,29]	0,149	0,039 (76,60 %)
≥ 65 Jahre	23	13 (56,5)	2,2 [0,7; -]	20	3 (15,0)	Not reached [0,7; -]	2,74 [0,74; 10,16]	0,133	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala „Verstopfung“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,039 ergibt sich in der Subgruppe der älteren Patienten eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab (HR: 2,74; 95 %-KI: [0,74; 10,16]; p = 0,133), während sich in der Subgruppe der jüngeren Patienten eine Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab ergibt (HR: 0,49; 95 %-KI: [0,18; 1,29]; p = 0,149).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens weicht damit weder innerhab der Subgruppen noch im

Vergleich zur bewertungsrelevanten Gesamtstudienpopulation voneinander ab. Damit handelt es sich selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-H&N35

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskala „Krankheitsgefühl“

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**		
EORTC QLQ-H&N35 Krankheitsgefühl	**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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	44	23 (52,3)	4,9 [2,8; 8,4]	36	11 (30,6)	1,5 [0,8; -]	0,33 [0,13; 0,81]	0,016	0,003 (88,47 %)
Weiblich	11	6 (54,5)	3,6 [0,7; 10,1]	11	2 (18,2)	Not reached [1,4; -]	6,04 [1,09; 33,60]	0,040	
ECOG-Leistungsstatus									
0	17	6 (35,3)	Not reached [2,1; -]	7	4 (57,1)	1,4 [0,7; -]	0,21 [0,05; 0,99]	0,048	0,040 (76,22 %)
1	38	23 (60,5)	4,6 [1,4; 6,2]	40	9 (22,5)	Not reached [1,4; -]	1,31 [0,58; 2,98]	0,516	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskala „Krankheitsgefühl“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht sowie in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,003 ergibt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten eine deutliche Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab (HR: 0,33; 95 %-KI: [0,13; 0,81]; p = 0,016), während die Subgruppe der weiblichen Patienten eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab anzeigen (HR: 6,04; 95 %-KI: [1,09; 33,60]; p = 0,040). Für beide Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,040 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 0 eine deutliche Reduktion des HR zugunsten von

Pembrolizumab (HR: 0,21; 95 %-KI: [0,05; 0,99]; p = 0,048), während die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 1 eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab anzeigen (HR: 1,31; 95 %-KI: [0,58; 2,98]; p = 0,516). Für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 0 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts „Krankheitsgefühls“ durch den Faktor Geschlecht bzw. durch den Faktor ECOG-Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskala „Gewichtsabnahme“

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**		
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsabnahme	**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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter									
< 65 Jahre	32	13 (40,6)	5,8 [2,1; -]	27	3 (11,1)	Not reached [9,0; -]	3,42 [0,74; 15,71]	0,114	0,010 (85,05 %)
≥ 65 Jahre	23	6 (26,1)	Not reached [3,4; -]	20	7 (35,0)	4,8 [0,7; 7,9]	0,26 [0,07; 0,88]	0,031	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomsubskala „Gewichtsabnahme“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,010 ergibt sich in der Subgruppe der älteren Patienten eine deutliche Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab (HR: 0,26; 95 %-KI: [0,07; 0,88]; p = 0,031), während die Subgruppe der jüngeren Patienten eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab anzeigen (HR: 3,42; 95 %-KI: [0,74; 15,71]; p = 0,114). Für die Subgruppe der älteren Patienten ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur

von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts „Gewichtsabnahme“ durch den Faktor Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der EQ-5D VAS liegt kein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vor.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie

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

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter									
< 65 Jahre	32	18 (56,3)	10,3 [5,2; 13,3]	31	16 (51,6)	6,8 [4,7; 16,8]	0,76 [0,37; 1,55]	0,447	0,045 (75,06 %)
≥ 65 Jahre	23	6 (26,1)	Not reached [7,6; -]	23	10 (43,5)	3,4 [2,2; 9,7]	0,17 [0,04; 0,61]	0,007	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,045$ ergibt sich in sowohl in der Subgruppe der jüngeren Patienten (HR: 0,76; 95 %-KI: [0,37; 1,55]; $p = 0,447$) als auch in der Subgruppe der älteren Patienten (HR: 0,17; 95 %-KI: [0,04; 0,61]; $p = 0,007$) eine Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab. Für die Subgruppe der älteren Patienten ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts „Zeit bis zur ersten Folgetherapie“ durch den Faktor Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala „Körperliche Funktion“

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**		
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
ECOG-Leistungsstatus									
0	17	5 (29,4)	Not reached [3,7; -]	7	3 (42,9)	3,7 [0,7; -]	0,16 [0,03; 1,02]	0,052	0,018 (81,99 %)
1	38	22 (57,9)	3,5 [1,2; 8,4]	40	10 (25,0)	13,4 [1,4; 16,8]	1,86 [0,78; 4,40]	0,160	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionssubskala „Körperliche Funktion“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,018 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 0 eine deutliche Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab (HR: 0,16; 95 %-KI: [0,03; 1,02]; p = 0,052), während die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 1 eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab anzeigen (HR: 1,86; 95 %-KI: [0,78; 4,40]; p = 0,160).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens weicht damit weder innerhalb der Subgruppen noch im Vergleich zur bewertungsrelevanten Gesamtstudienpopulation voneinander ab. Damit handelt es sich selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala „Rollenfunktion“

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**		
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes									
Methotrexat	16	7 (43,8)	Not reached [1,2; -]	19	9 (47,4)	0,7 [0,7; 2,4]	0,29 [0,08; 1,07]	0,064	0,027 (72,44 %)
Docetaxel	23	11 (47,8)	5,0 [1,4; -]	9	2 (22,2)	3,7 [0,7; 3,7]	1,36 [0,25; 7,53]	0,721	
Cetuximab	16	13 (81,3)	1,8 [0,8; 3,5]	19	2 (10,5)	Not reached [2,1; -]	4,53 [0,97; 21,19]	0,055	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%

c: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungstatus (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionssubskala „Rollenfunktion“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktiontstest von p = 0,027 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten die Methotrexat als Standardtherapie erhielten (HR: 0,29; 95 %-KI: [0,08; 1,07]; p = 0,064) eine Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der Patienten die Docetaxel (HR: 1,36; 95 %-KI: [0,25; 7,53]; p = 0,721) oder Cetuximab (HR: 4,53; 95 %-KI: [0,97; 21,19]; p = 0,055) als Standardtherapie erhielten, ergibt sich eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab.

In allen drei Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens weicht damit weder innerhalb der Subgruppen noch im Vergleich zur bewertungsrelevanten Gesamtstudienpopulation voneinander ab. Damit handelt es sich selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte

unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) liegt kein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vor.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sowie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ liegt jeweils ein positiver Interaktionstest vor.

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**		
Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse	**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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Therapielinie									
Erstlinie	10	5 (50,0)	28,0 [2,4; -]	5	3 (60,0)	5,4 [1,1; 8,9]	0,07 [0,01; 0,73]	0,026	0,007 (79,62 %)
Zweitlinie	31	9 (29,0)	76,3 [33,4; 76,3]	31	9 (29,0)	39,0 [10,4; -]	0,55 [0,20; 1,50]	0,239	
≥ Drittlinientherapie	14	7 (50,0)	15,9 [0,4; -]	14	2 (14,3)	Not reached [-; -]	4,96 [1,02; 24,12]	0,047	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
Die Therapielinie (Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie, ≥Drittlinientherapie) bezieht sich auf das rezidivierende oder metastasierende Setting des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Therapielinie beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktiontstest von $p = 0,007$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten die eine Erstlinientherapie (HR: 0,07; 95 %-KI: [0,01; 0,73]; $p = 0,026$) oder eine Zweitlinientherapie (HR: 0,55; 95 %-KI: [0,20; 1,50]; $p = 0,239$) erhielten, eine Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der Patienten die mindestens eine Drittlinientherapie (HR: 4,96; 95 %-KI: [1,02; 24,12]; $p = 0,047$) erhielten, ergibt sich eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab. Für die Subgruppe der Patienten mit einer Erstlinientherapie bzw. mindestens einer Drittlinientherapie ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird

insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts „Erkrankungen des Nervensystems“ durch den Faktor Therapielinie als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**		
Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse	**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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes									
Methotrexat	16	8 (50,0)	27,1 [4,9; -]	20	4 (20,0)	Not reached [11,1; -]	1,89 [0,53; 6,71]	0,326	0,024 (73,24 %)
Docetaxel	23	8 (34,8)	35,4 [24,7; 81,7]	11	3 (27,3)	Not reached [3,3; -]	0,59 [0,14; 2,54]	0,481	
Cetuximab	16	5 (31,3)	Not reached [4,1; -]	19	14 (73,7)	2,0 [1,6; 4,7]	0,18 [0,06; 0,55]	0,003	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktiontstest von p = 0,024 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten die Docetaxel (HR: 0,59; 95 %-KI: [0,14; 2,54]; p = 0,481) oder Cetuximab (HR: 0,18; 95 %-KI: [0,06; 0,55]; p = 0,003) erhielten, eine Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der Patienten die Methotrexat (HR: 1,89; 95 %-KI: [0,53; 6,71]; p = 0,326) erhielten, ergibt sich eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab. Für die Subgruppe der Patienten die Cetuximab erhielten, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts „Erkrankungen des Nervensystems“ durch den Faktor Therapielinie als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“

Studie: KEYNOTE 040[a]	**Pembrolizumab**			**Standardtherapie**			**Pembrolizumab vs. Standardtherapie**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse	**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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Hautfarbe									
Weiß	44	4 (9,1)	Not reached [-; -]	36	10 (27,8)	Not reached [15,1; -]	0,24 [0,07; 0,79]	0,019	0,029 (79,09 %)
Nicht-Weiß	6	3 (50,0)	Not reached [3,1; -]	9	1 (11,1)	Not reached [1,7; -]	4,21 [0,44; 40,70]	0,214	

a: Datenschnitt: 15. Mai 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Subpopulation mit TPS≥50%
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Hautfarbe beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktiontstest von p = 0,029 ergibt sich in der Subgruppe der weißen Patienten (HR: 0,24; 95 %-KI: [0,07; 0,79]; p = 0,019) eine Reduktion des HR zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der nicht-weißen Patienten (HR: 4,21; 95 %-KI: [0,44; 40,70]; p = 0,214) ergibt sich eine Erhöhung des HR zuungunsten von Pembrolizumab. Für die Subgruppe der weißen Patienten ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ durch den Faktor Hautfarbe als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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.

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 040 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 040 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Standardtherapie (Methotrexat, Cetuximab oder Docetaxel) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Entsprechend dem Zulassungstext werden in diesem Nutzendossier ausschließlich die Daten für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie dargestellt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Status (stark positiv vs. nicht stark positiv) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder patientenindividuell bestimmte Standardtherapie. Im Folgenden wird für die Vergleichstherapie zur Vereinfachung lediglich der Begriff „Standardtherapie“ verwendet. Als Standardtherapie standen die drei nachfolgenden Therapieoptionen zur Auswahl:

- Methotrexat 40 mg/m^2 an Tag 1, 8 und 15 alle drei Wochen
- Docetaxel 75 mg/m^2 an Tag 1 alle drei Wochen
- Cetuximab 400 mg/m^2 an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus

Die Zuteilung zur Standardtherapie erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes. Die medizinische Rationale für die Zuordnung wurde prospektiv mittels standardisierten Erhebungsbogen dokumentiert (TPC Survey). Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Subpopulation umfasst alle Patienten, für die eine Behandlung mit Methotrexat oder – bei Vorliegen einer plausiblen medizinischen Rationale für den Off-Label Use – eine Behandlung mit Docetaxel bzw. Cetuximab in Frage kam. Somit umfasst der Vergleichsarm in der Studie KEYNOTE 040 Therapieoptionen, die in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen und der Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

Die Studie KEYNOTE 040 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert die Tabelle 4-84.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,34; 0,85]; p = 0,008). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zur Standardtherapie um 46,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 11,6 Monaten und bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 7,9 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 46,9 % im Pembrolizumab-Arm und 26,9 % im Standardtherapie-Arm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab.

Krankheitssymptomatik

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,38; 95 %-KI: [0,15; 0,94]; p = 0,037).

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,51; 95 %-KI: [0,34; 0,79]; p = 0,002) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 6,9 Monaten und bei Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben, bei 2,7 Monaten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in keiner Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse gesamt, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) sowie Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen.

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich in folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
    - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 13,9 Wochen vs. 3,9 Wochen; HR = 0,60; 95 %-KI: [0,37; 0,97]; p = 0,037
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
    - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 30,7 Wochen vs. 12,1 Wochen; HR = 0,47, 95 %-KI: [0,24; 0,91]; p = 0,026

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse zeigt sich in folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie:

- Endokrine Erkrankungen
    - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht; HR = 8,52; 95 %-KI: [1,10; 65,78]; p = 0,040
- Psychiatrische Erkrankungen
    - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht; HR = 3,55; 95 %-KI: [1,01; 12,47]; p = 0,048

Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 43,3 Wochen vs. nicht erreicht; HR = 4,38; 95 %-KI: [1,28; 14,98]; p = 0,019).

Tabelle 4-84: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 040

Studie: KEYNOTE 040[b]	Pembrolizumab			Standardtherapie[a]			Pembrolizumab vs. Standardtherapie[a]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Gesamtüberleben[h]	55	35 (63,6)	11,6 [8,2; 20,1]	54	46 (85,2)	7,9 [2,8; 9,2]	0,54 [0,34; 0,85]	0,008
Krankheitssymptomatik[i]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	55	39 (70,9)	2,1 [1,4; 3,5]	47	15 (31,9)	2,3 [1,4; 6,5]	1,41 [0,74; 2,66]	0,296
Übelkeit und Erbrechen	55	19 (34,5)	Not reached [3,5; -]	47	11 (23,4)	6,1 [1,4; -]	0,76 [0,35; 1,63]	0,474
Schmerzen	55	29 (52,7)	4,3 [2,2; 9,9]	47	18 (38,3)	2,4 [1,2; 8,7]	0,76 [0,40; 1,44]	0,395
Dyspnoe	55	21 (38,2)	Not reached [3,5; -]	47	15 (31,9)	2,4 [1,4; -]	0,62 [0,30; 1,28]	0,194
Schlaflosigkeit	55	27 (49,1)	4,8 [3,1; 9,9]	47	12 (25,5)	4,5 [2,1; -]	1,14 [0,54; 2,42]	0,731
Appetitverlust	55	31 (56,4)	4,9 [2,4; 8,9]	47	12 (25,5)	6,1 [1,4; -]	1,22 [0,58; 2,58]	0,594
Verstopfung	55	24 (43,6)	6,3 [2,6; -]	47	12 (25,5)	6,3 [1,4; -]	0,91 [0,44; 1,92]	0,811
Diarrhö	55	13 (23,6)	Not reached [6,3; -]	47	9 (19,1)	Not reached [1,6; -]	0,42 [0,16; 1,07]	0,070
Finanzielle Schwierigkeiten	55	12 (21,8)	Not reached [-; -]	47	6 (12,8)	Not reached [-; -]	0,84 [0,30; 2,31]	0,730
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen								
Schmerzen	55	22 (40,0)	4,9 [2,2; -]	47	9 (19,1)	Not reached [2,1; -]	1,54 [0,66; 3,59]	0,313
Schluckprobleme	55	28 (50,9)	4,8 [2,8; 7,3]	47	10 (21,3)	6,1 [2,8; -]	1,39 [0,64; 3,00]	0,401
Gefühlsstörungen	55	29 (52,7)	3,4 [1,5; 5,2]	47	11 (23,4)	3,4 [1,5; -]	1,29 [0,61; 2,70]	0,509
Sprachprobleme	55	34 (61,8)	2,8 [1,4; 4,9]	47	16 (34,0)	1,6 [0,8; -]	1,00 [0,53; 1,89]	1,000
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	55	28 (50,9)	3,6 [2,1; 10,1]	47	18 (38,3)	2,8 [0,8; 4,8]	0,67 [0,36; 1,26]	0,218
Probleme mit Sozialkontakten	55	26 (47,3)	4,4 [1,4; -]	47	16 (34,0)	2,1 [1,2; -]	0,93 [0,49; 1,80]	0,839
Verminderte Sexualität	55	28 (50,9)	2,5 [1,4; 9,3]	47	9 (19,1)	Not reached [1,4; -]	1,92 [0,85; 4,35]	0,117
Zahnprobleme	55	21 (38,2)	8,4 [3,5; -]	47	10 (21,3)	7,9 [2,1; -]	0,85 [0,39; 1,84]	0,679
Probleme beim Mundöffnen	55	21 (38,2)	7,9 [3,5; -]	47	10 (21,3)	4,5 [2,3; -]	1,37 [0,60; 3,14]	0,451
Mundtrockenheit	55	22 (40,0)	10,6 [2,6; -]	47	9 (19,1)	4,5 [2,3; -]	1,37 [0,60; 3,12]	0,452
Klebriger Speichel	55	21 (38,2)	10,4 [3,4; -]	47	15 (31,9)	2,3 [1,4; -]	0,56 [0,27; 1,16]	0,121
Husten	55	23 (41,8)	6,2 [2,1; -]	47	10 (21,3)	4,8 [2,8; -]	0,93 [0,42; 2,03]	0,851
Krankheitsgefühl	55	29 (52,7)	4,9 [2,8; 8,4]	47	13 (27,7)	1,5 [1,4; -]	0,91 [0,45; 1,82]	0,789

Studie: KEYNOTE 040[b]	Pembrolizumab			Standardtherapie[a]			Pembrolizumab vs. Standardtherapie[a]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Schmerzmitteleinnahme	55	7 (12,7)	Not reached [-; -]	47	1 (2,1)	Not reached [-; -]	2,99 [0,36; 24,73]	0,310
Nahrungsergänzungs-mitteleinnahme	55	11 (20,0)	Not reached [10,0; -]	47	11 (23,4)	Not reached [1,5; -]	0,38 [0,15; 0,94]	0,037
Ernährungssondeneinsatz	55	6 (10,9)	Not reached [14,8; -]	47	5 (10,6)	Not reached [-; -]	0,54 [0,14; 2,02]	0,356
Gewichtsabnahme	55	19 (34,5)	8,9 [4,9; -]	47	10 (21,3)	7,9 [4,8; -]	0,84 [0,37; 1,90]	0,680
Gewichtszunahme	55	25 (45,5)	4,6 [1,9; 11,5]	47	10 (21,3)	3,7 [2,1; -]	1,71 [0,75; 3,90]	0,198
EQ-5D VAS								
Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) der EQ-5D VAS	55	33 (60,0)	3,6 [2,1; 7,6]	47	15 (31,9)	3,4 [1,4; -]	1,01 [0,52; 1,98]	0,967
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) der EQ-5D VAS	55	35 (63,6)	3,5 [1,4; 4,9]	47	17 (36,2)	2,8 [0,9; 4,2]	1,04 [0,56; 1,95]	0,895
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod[j]	55	44 (80,0)	6,9 [4,9; 10,3]	54	50 (92,6)	2,7 [2,2; 4,8]	0,51 [0,34; 0,79]	0,002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[i]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Allgemeiner Gesundheitszustand	55	28 (50,9)	4,9 [1,5; 16,2]	47	12 (25,5)	Not reached [0,8; -]	1,16 [0,57; 2,39]	0,680
Körperliche Funktion	55	27 (49,1)	4,9 [2,5; -]	47	13 (27,7)	13,4 [1,4; 16,8]	1,21 [0,57; 2,56]	0,624
Rollenfunktion	55	31 (56,4)	3,6 [1,4; 7,6]	47	13 (27,7)	3,5 [1,4; -]	0,98 [0,49; 1,96]	0,957
Emotionale Funktion	55	30 (54,5)	3,5 [1,5; -]	47	9 (19,1)	Not reached [2,1; -]	1,79 [0,81; 3,95]	0,149
Kognitive Funktion	55	28 (50,9)	4,4 [2,1; 6,3]	47	15 (31,9)	2,8 [0,9; 6,3]	0,72 [0,36; 1,47]	0,370
Soziale Funktion	55	25 (45,5)	6,1 [2,1; -]	47	12 (25,5)	3,5 [1,4; -]	0,94 [0,45; 1,97]	0,866
Unerwünschte Ereignisse[k]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	55	55 (100,0)	1,0 [0,3; 2,7]	50	47 (94,0)	1,0 [0,6; 1,7]	0,88 [0,60; 1,31]	0,541
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[l]	55	27 (49,1)	30,6 [12,6; -]	50	20 (40,0)	39,6 [10,9; -]	1,07 [0,60; 1,92]	0,813
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5)	55	36 (65,5)	18,9 [6,4; 44,6]	50	29 (58,0)	8,9 [3,1; -]	0,80 [0,49; 1,31]	0,378
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	55	7 (12,7)	Not reached [70,6; -]	50	7 (14,0)	Not reached [-; -]	0,66 [0,22; 1,92]	0,440
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse[m]								
Endokrine Erkrankungen	55	12 (21,8)	Not reached [38,7; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	8,52 [1,10; 65,78]	0,040
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	35 (63,6)	13,9 [5,7; 22,3]	50	35 (70,0)	3,9 [1,7; 12,3]	0,60 [0,37; 0,97]	0,037

Studie: KEYNOTE 040[b]	Pembrolizumab			Standardtherapie[a]			Pembrolizumab vs. Standardtherapie[a]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g]
Psychiatrische Erkrankungen	55	14 (25,5)	Not reached [35,0; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	3,55 [1,01; 12,47]	0,048
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	21 (38,2)	30,7 [24,7; -]	50	21 (42,0)	12,1 [3,3; -]	0,47 [0,24; 0,91]	0,026
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
AEOSI	55	17 (30,9)	43,3 [22,3; -]	50	3 (6,0)	Not reached [-; -]	4,38 [1,28; 14,98]	0,019
Schwerwiegende AEOSI	55	3 (5,5)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	2,55 [0,26; 24,62]	0,418
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3–5)	55	0 (0,0)	Not reached [-; -]	50	1 (2,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 wurde für jeden Patienten vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Therapien ausgewählt: Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab. In den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung der Therapieoption Methotrexat zugeteilt wurden. Außerdem wurden die Patienten berücksichtigt, die den Off-Label-Therapien Cetuximab bzw. Docetaxel zugeteilt wurden, wenn für diese Patienten eine plausible medizinische Rationale vorlag (TPC).

b: Datenschnitt: 15. Mai 2017

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (Positiv vs. Negativ) und PD-L1 Status (Stark positiv vs. Nicht stark positiv).

f: für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.

g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

h: Anzahl der Patienten: ITT, TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %; mediane Beobachtungsdauer: 11,6 Monate im Pembrolizumab-Arm, 6,2 Monate im Standardtherapie-Arm.

i: Anzahl der Patienten: FAS; TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %

j: Anzahl der Patienten: ITT, TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %

k: Anzahl der Patienten: ASaT, TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 %

l: Mediane Beobachtungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses: 7,1 Monate im Pembrolizumab-Arm, 4,5 Monate im Standardtherapie-Arm.

m: Es werden nur Ereignisse nach Systemorganklasse mit signifikanten Effekten gelistet.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; FAS: Full Analysis Set; HPV: Humane Papillomviren; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician`s Choice

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 4-85: 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 4-86: 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>		●	●	●
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-87: 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 4-88: 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 4-89: 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 4-90: 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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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.

4.3.2.3.3.2 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 und aktivkontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 040 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 Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie 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 patientenindividuell bestimmten Standardtherapie (Methotrexat, Cetuximab oder Docetaxel). Von diesen drei Studienmedikationen ist nur Methotrexat in Deutschland zugelassen. In der deutschen Versorgungsrealität kommen alle Behandlungsoptionen – trotz der fehlenden Zulassung von Docetaxel und Cetuximab in diesem Anwendungsgebiet in Deutschland – zur Anwendung. Aus Sicht von MSD repräsentieren daher zusätzlich zu Methotrexat die beiden in Deutschland Off-Label eingesetzten Therapieoptionen Docetaxel und Cetuximab die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes, sofern für den Off-Label Use eine plausible medizinische Rationale vorliegt. Diese wird über den sogenannten TPC Survey abgefragt (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Infolgedessen erfolgt die Beantwortung der Fragestellung gegenüber der vom G-BA vornehmlich benannten Therapieoption Methotrexat sowie gegenüber Cetuximab und Docetaxel sofern für den Off-Label Use eine plausible medizinische Rationale vorliegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur die Subpopulation der Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) herangezogen.

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 040 der Evidenzstufe Ib (93). 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 040 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.

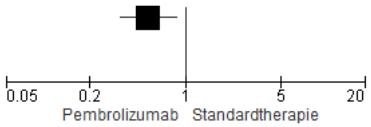
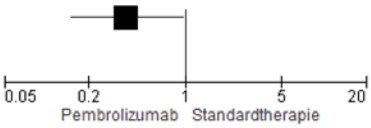
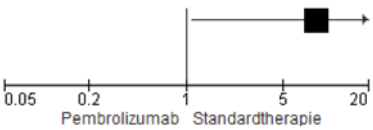
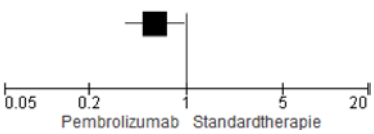
Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

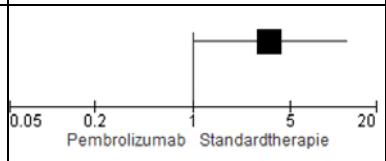
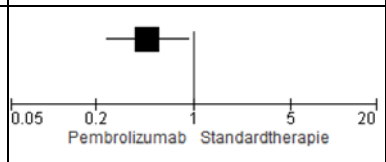
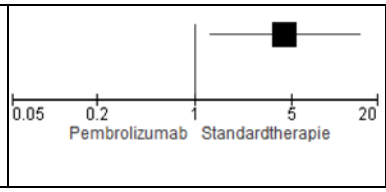
- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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 040 lässt sich wie in Tabelle 4-94 dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie auf Endpunktebene feststellen.

Tabelle 4-94: Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Mediane Ereigniszeit**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie[a]**	**Wahrschein-lichkeit des Zusatz-nutzens**
Gesamtüberleben	Hazard Ratio 0,54 [0,34; 0,85] p = 0,008 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 11,6 Monate vs. 7,9 Monate Anteil der Patienten, die ein Jahr überlebten: 46,9 % vs. 26,9 %	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-H&N35	Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Nahrungsergänzungs-mitteleinnahme: Hazard Ratio 0,38 [0,15; 0,94] p = 0,037 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Hazard Ratio 0,51 [0,34; 0,79] p = 0,002 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 6,9 Monate vs. 2,7 Monate	Beträchtlicher Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse (Mediane Behandlungsdauer: 4,2 Monate vs. 1,8 Monate)				
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse				
Endokrine Erkrankungen	Hazard Ratio 8,52 [1,10; 65,78] p = 0,040 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Hazard Ratio 0,60 [0,37; 0,97] p = 0,037 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 13,9 Wochen vs. 3,9 Wochen	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Mediane Ereigniszeit**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie[a]**	**Wahrschein-lichkeit des Zusatz-nutzens**
Psychiatrische Erkrankungen	Hazard Ratio 3,55 [1,01; 12,47] p = 0,048 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hazard Ratio 0,47 [0,24; 0,91] p = 0,026 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 30,7 Wochen vs. 12,1 Wochen	Geringer Zusatznutzen		Anhaltspunkt
Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Ereignisse (AEOSI)				
AEOSI	Hazard Ratio 4,38 [1,28; 14,98] p = 0,019 Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 43,3 Wochen vs. nicht erreicht	Geringerer Nutzen		Anhaltspunkt

a: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 040 wurde für jeden Patienten vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Therapien ausgewählt: Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab. In den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung der Therapieoption Methotrexat zugeteilt wurden. Außerdem wurden die Patienten berücksichtigt, die den Off-Label-Therapien Cetuximab bzw. Docetaxel zugeteilt wurden, wenn für diese Patienten eine plausible medizinische Rationale vorlag (TPC).

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; Am-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician`s Choice

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie wie folgt:

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,54; 95 %-KI: [0,34; 0,85]; p = 0,008). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zur Standardtherapie um 46,0 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 11,6 Monate im Pembrolizumab-Arm und 7,9 Monate im Standardtherapie-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 therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

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

Krankheitssymptomatik

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 behandlungsbedingten Symptomen zeigt sich in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie (HR = 0,38; 95 %-KI: [0,15; 0,94]; p = 0,037).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-H&N35 Fragebogens 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 den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,51; 95 %-KI: [0,34; 0,79]; p = 0,002) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod betrug 6,9 Monate im Pembrolizumab-Arm und 2,7 Monate im Standardtherapie-Arm.

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

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer moderaten und nicht nur geringfügigen bis deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden.

Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab eine Verringerung von nicht schwerwiegender bzw. eine Abschwächung schwerwiegender Symptome 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 geringen bis beträchtlichen Ausmaßes** von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich in den Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR = 0,60; 95 %-KI:

[0,37; 0,97], p = 0,037) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (HR = 0,47; 95 %-KI: [0,24; 0,91], p = 0,026) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie. Dem stehen in den Systemorganklassen „Endokrine Erkrankungen“ (HR = 8,52; 95 %-KI: [1,10; 65,78], p = 0,040) und „Psychiatrische Erkrankungen“ (HR = 3,55; 95 %-KI: [1,01; 12,47], p = 0,048) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber. Bei den AEOSI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Standardtherapie bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR = 4,38; 95 %-KI: [1,28; 14,98]; p = 0,019). Insgesamt treten die unerwünschten Ereignisse unter Pembrolizumab erst sehr spät auf.

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 relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Vergleich zur Standardtherapie, die durch die negativen Effekte bei den Endokrinen Erkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen und immunvermittelten unerwünschten Ereignissen – die zudem sehr spät auftreten – nicht infrage gestellt werden. In der Gesamtschau verbleiben **positive und negative Effekte** von unterschiedlichem Ausmaß für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko erheblich und führt zu einer Verringerung von nicht schwerwiegender bzw. zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bei sehr guter Verträglichkeit. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen 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. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird. Es ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Im klinischen Alltag existiert bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard nach Versagen einer Platin-basierten Therapie bei rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt,

dass einige Medikamente Off-Label angewandt werden, so wie z. B. der gegen den EGFR zielgerichtete Antikörper Cetuximab in der Monotherapie oder das Taxan Docetaxel (siehe auch Ausführungen in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2). Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe. 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.

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 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score	

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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– 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 040

Studienbericht/Zusatzauswertungen

- MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 040 (MK-3475-40): A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. 2017.

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

- MSD SHARP & DOHME. AE-Bericht: TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.

- MSD SHARP & DOHME. Subgruppen-Bericht: TPC Subpopulation mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.

- MSD SHARP & DOHME. Efficacy-Bericht: Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.

- MSD SHARP & DOHME. AE-Bericht: Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.

- MSD SHARP & DOHME. PRO-Bericht: Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.

- MSD SHARP & DOHME. Subgruppen-Bericht: Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. NCT02252042 - Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (MK-3475-040/KEYNOTE-040). 2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252042?term=KEYNOTE+040&rank=1.

- EU Clinical Trials Register. 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. 2018. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001749-26/DE.

- ICTRP Search Portal. EUCTR2014-001749-26-IE - A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001749-26-IE.

- PharmNet.Bund. 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 2018. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=8&docId=40&_changebranch=true.

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: September 2018.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-055 Pembrolizumab zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region. Stand: 10. November. 2014.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2017. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/. [Zugriff am: 14.08.2018]
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Rev.5. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
9. Mehanna HM, Morton RP. Patients' views on the utility of quality of life questionnaires in head and neck cancer: a randomised trial. Clin Otolaryngol. 2006;31(4):310-6.
10. Tschiesner U, Rogers SN, Harreus U, Berghaus A, Cieza A. Content comparison of quality of life questionnaires used in head and neck cancer based on the international classification of functioning, disability and health: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265(6):627-37.
11. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
12. 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.

13. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
14. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. Qual Life Res. 1997;6(2):103-8.
15. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Erschöpfung (Fatigue) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]
17. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. J Pain Symptom Manage. 2007;34(1):40-7.
18. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung. 2017 [03.07.2018]; Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php.
19. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(8):1012-39.
20. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. Comp Med. 2008;58(3):234-45.
21. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4.
22. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.1. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2017-05.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
23. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. 2017 [03.07.2018]; Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Übelkeit (Nausea) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schmerz - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]
26. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik,

Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. Version 1.1. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLl_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_verlaengert.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
27. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017 [03.07.2018]; Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php.
28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schlafstörung (Insomnia) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]
30. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. Oncology (Williston Park). 2017;31(8):610-7.
31. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. Cancer. 2015;121(10):1703-11.
32. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018;97(1):31-49.
33. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 1.1. 2015. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
34. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege. 2014. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
35. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tollesson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ, et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. Acta Oncol. 1994;33(8):879-85.
36. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer. 2000;36(14):1796-807.
37. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. J Clin Oncol. 1999;17(3):1008-19.

38. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.
39. Mirabile A, Airoldi M, Ripamonti C, Bolner A, Murphy B, Russi E, et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:100-6.
40. Molinares D, Holz SC, Wallace T. Dysphagia (Trouble Swallowing) in People With Head and Neck Cancer. Arch Phys Med Rehabil. 2018;99(5):1027-8.
41. Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal Dysphagia in head and neck cancer. Cancer Control. 2002;9(5):400-9.
42. Clarke P, Radford K, Coffey M, Stewart M. Speech and swallow rehabilitation in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S176-S80.
43. Alvarez-Camacho M, Gonella S, Ghosh S, Kubrak C, Scrimger RA, Chu KP, et al. The impact of taste and smell alterations on quality of life in head and neck cancer patients. Qual Life Res. 2016;25(6):1495-504.
44. Kraaijenga SA, Oskam IM, van Son RJ, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW, et al. Assessment of voice, speech, and related quality of life in advanced head and neck cancer patients 10-years+ after chemoradiotherapy. Oral Oncol. 2016;55:24-30.
45. Thurnher D, Grasl MC, Erovic BM, Lercher P. Dysphagie. HNO-Heilkunde. Springer, Wien 2011. S. 7-16.
46. Moore KA, Ford PJ, Farah CS. "I have quality of life...but...": Exploring support needs important to quality of life in head and neck cancer. Eur J Oncol Nurs. 2014;18(2):192-200.
47. Adamietz IA, Knecht R, Laubert A, Schilcher RB. Kapitel 4: Pflege und soziales Umfeld. Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich: Diagnostik - Therapie - Pflege und soziales Umfeld: Schattauer 2003. S. 217-48.
48. Monga U, Tan G, Ostermann HJ, Monga TN. Sexuality in head and neck cancer patients. Arch Phys Med Rehabil. 1997;78(3):298-304.
49. Dizon DS, Suzin D, McIlvenna S. Sexual health as a survivorship issue for female cancer survivors. Oncologist. 2014;19(2):202-10.
50. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA. 1999;281(6):537-44.
51. Low C, Fullarton M, Parkinson E, O'Brien K, Jackson SR, Lowe D, et al. Issues of intimacy and sexual dysfunction following major head and neck cancer treatment. Oral Oncol. 2009;45(10):898-903.
52. Psoter WJ, Aguilar ML, Levy A, Baek LS, Morse DE. A preliminary study on the relationships between global health/quality of life and specific head and neck cancer quality of life domains in Puerto Rico. J Prosthodont. 2012;21(6):460-71.
53. Adamietz IA, Knecht R, Laubert A, Schilcher RB. Kapitel 3: Supportive Therapie. Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich: Diagnostik - Therapie - Pflege und soziales Umfeld: Schattauer 2003. S. 153-216.
54. Epstein JB, Barasch A. Oral and Dental Health in Head and Neck Cancer Patients. In: Maghami E , Ho AS (Hrsg.). Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient: Springer; 2018.

55. Duke RL, Campbell BH, Indresano AT, Eaton DJ, Marbella AM, Myers KB, et al. Dental status and quality of life in long-term head and neck cancer survivors. Laryngoscope. 2005;115(4):678-83.
56. Steiner F, Evans J, Marsh R, Rigby P, James S, Sutherland K, et al. Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44(3):292-6.
57. Kamstra JI, van Leeuwen M, Roodenburg JL, Dijkstra PU. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. Head Neck. 2017;39(1):160-9.
58. Semple CJ, Killough SA. Quality of life issues in head and neck cancer. Dent Update. 2014;41(4):346-53.
59. Lakshmaiah KC, Sirsath NT, Subramanyam JR, Govind BK, Lokanatha D, Shenoy AM. Aspiration in head and neck cancer patients: a single centre experience of clinical profile, bacterial isolates and antibiotic sensitivity pattern. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;65(Suppl 1):144-9.
60. Dance S, Howard A, Shah R, Harris C, Rawlings J, Caswell T, et al. Radiotherapy for cancer in the head and neck region - Information for patients. 2016. Verfügbar unter: https://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files/12814Pradiotherapy.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
61. CancerQuest Emory University. Emotional and Psychosocial Effects of Cancer. 2016 [06.07.2018]; Verfügbar unter: https://www.cancerquest.org/patients/psychosocial-problems.
62. The American Cancer Society. Anxiety, Fear, and Depression. 2016 [06.07.2018]; Verfügbar unter: https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/emotional-side-effects/anxiety-fear-depression.html.
63. Heidemann E. [Pain therapy in oncology]. Internist (Berl). 1999;40(2):168-75. Schmerztherapie in der Onkologie.
64. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. Nutrients. 2015;7(1):265-76.
65. Prevost V, Joubert C, Heutte N, Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014;131(2):113-20.
66. Petruson KM, Silander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. Head Neck. 2005;27(4):302-10.
67. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
68. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
69. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology. 2018 [05.07.2018]; Verfügbar unter: https://euroqol.org/support/terminology/.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
71. MSD SHARP & DOHME. AE-Bericht: TPC-Subpopulation mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.
72. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.

73. Maintenance and Support Services Organization (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Introductory Guide. Version 20.0. 2017. Verfügbar unter: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_20_0_english.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
74. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. Med Decis Making. 2014;34(3):387-402.
75. 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.
76. 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.
77. MSD SHARP & DOHME. Subgruppen-Bericht: TPC-Subpopulation mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.
78. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Draft. 2014. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
79. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
80. World Health Organisation (WHO). The World Health Report: 2003: Shaping the Future. 2003. Verfügbar unter: http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1. [Zugriff am: 23.07.2018]
81. ClinicalTrials.gov. NCT02252042 - Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (MK-3475-040/KEYNOTE-040). 2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252042?term=KEYNOTE+040&rank=1. [Zugriff am: 13.07.2018]
82. EU Clinical Trials Register. 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. 2018. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001749-26/DE. [Zugriff am: 13.07.2018]
83. ICTRP Search Portal. EUCTR2014-001749-26-IE - A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001749-26-IE. [Zugriff am: 13.07.2018]
84. PharmNet.Bund. 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 2018. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-

trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=8&docId=40&_changebranch=true. [Zugriff am: 13.07.2018]
85. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 040 (MK-3475-40): A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. 2017.
86. MSD SHARP & DOHME. AE-Bericht: Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.
87. MSD SHARP & DOHME. Subgruppen-Bericht: Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.
88. MSD SHARP & DOHME. Efficacy-Bericht: Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.
89. MSD SHARP & DOHME. PRO-Bericht: Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 040 (MK-3475-40). 2018.
90. MSD SHARP & DOHME. MK-3475 PN040 Choice of Standard Therapy Survey. 2015.
91. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoyInformation/Guidance/UCM071590.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
92. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument (Version 5.1). 2015. Verfügbar unter: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. März 2018. Veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1. In Kraft getreten am 5. Juli 2018. 2008. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf. [Zugriff am: 27.08.2018]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.07.2018
Zeitsegment	1947 bis 12. Juli 2018
Suchfilter	Wong et al. (2006) (5)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "head and neck cancer"/ or exp "head and neck carcinoma"/ or exp "head and neck tumor"/ or exp "head and neck squamous cell carcinoma"/ or exp larynx cancer/	307.523
2	(HNSCC or SCCHN).mp.	12.058
3	(head and neck).mp.	159.425
4	(head or neck or oral or lip* or oral cavity or salivary gland* or tongue or nasal or paranasal or nasal cavity or paranasal sinus* or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or palat* or pyriform sinus or gingiv* or paroti*).mp.	4.027.105
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	4.889.262
6	4 and 5	785.219
7	1 or 2 or 3 or 6	929.150
8	exp pembrolizumab/	6.248
9	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	6.622
10	8 or 9	6.622
11	7 and 10	1.178
12	(random* or double-blind*).tw.	1.380.631
13	placebo*.mp.	427.005
14	12 or 13	1.583.262
15	11 and 14	**197**

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.07.2018
Zeitsegment	1947 bis 11. Juli 2018
Suchfilter	Wong et al. (2006) (5)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	"exp ""Head and Neck Neoplasms""/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/ or exp Neoplasms, Squamous Cell/ or exp Mouth Neoplasms/ or exp Otorhinolaryngologic Neoplasms/"	363.848
2	(HNSCC or SCCHN).mp.	7.925
3	(head and neck).mp.	105.669
4	(head or neck or oral or lip* or oral cavity or salivary gland* or tongue or nasal or paranasal or nasal cavity or paranasal sinus* or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or palat* or pyriform sinus or gingiv* or paroti*).mp.	2.366.912
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	3.603.490
6	4 and 5	438.244
7	1 or 2 or 3 or 6	650.284
8	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	1.666
9	7 and 8	146
10	random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1.204.338
11	placebo*.mp.	210.396
12	10 or 11	1.264.970
13	9 and 12	**13**

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.07.2018
Zeitsegment	Juni 2018
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "Head and Neck Neoplasms"/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/ or exp Neoplasms, Squamous Cell/ or exp Mouth Neoplasms/ or exp Otorhinolaryngologic Neoplasms/	5.932
2	(HNSCC or SCCHN).mp.	757
3	(head and neck).mp.	7.375
4	(head or neck or oral or lip* or oral cavity or salivary gland* or tongue or nasal or paranasal or nasal cavity or paranasal sinus* or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or palat* or pyriform sinus or gingiv* or paroti*).mp.	215.150
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	147.777
6	4 and 5	27.425
7	1 or 2 or 3 or 6	31.560
8	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	623
9	7 and 8	**106**

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), 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	13.07.2018
Suchstrategie	Conditions: head and neck OR HNSCC OR SCCHN OR squamous cell OR oral OR lip OR salivary gland OR tongue OR nasal OR nasal cavity OR paranasal sinus OR larynx OR pharynx OR hypopharynx OR oropharynx OR nasopharynx OR palatal OR gingival OR parotid Interventions: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
Treffer	**121**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.07.2018
Suchstrategie	((head and neck) OR HNSCC OR SCCHN OR (squamous cell) OR oral OR lip OR (salivary gland) OR tongue OR nasal OR (nasal cavity) OR (paranasal sinus) OR larynx OR pharynx OR hypopharynx OR oropharynx OR nasopharynx OR palatal OR gingival OR parotid) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	**79**

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	13.07.2018
Suchstrategie	head and neck OR HNSCC OR SCCHN OR squamous cell OR oral OR lip OR salivary gland OR tongue OR nasal OR nasal cavity OR paranasal sinus OR larynx OR pharynx OR hypopharynx OR oropharynx OR nasopharynx OR palatal OR gingival OR parotid [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	**97**

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	13.07.2018
Suchstrategie	?pembrolizumab? [Active substance] ODER ?lambrolizumab? [Active substance] ODER ?keytruda? [Active substance] ODER ?MK?3475? [Active substance] ODER ?SCH?900475? [Active substance] ?pembrolizumab? [Product name/code] ODER ?lambrolizumab? [Product name/code] ODER ?keytruda? [Product name/code] ODER ?MK?3475? [Product name/code] ODER ?SCH?900475? [Product name/code] ?pembrolizumab? [Textfelder] ODER ?lambrolizumab? [Textfelder] ODER ?keytruda? [Textfelder] ODER ?MK?3475? [Textfelder] ODER ?SCH?900475? [Textfelder]
Treffer	**65 (nach Abzug von Duplikaten)**

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	Nct. 2017. A Phase 2 Proof-of-Concept Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.	Nicht E3
2	Harrington, K.; Kong, A.; Mach, N.; Rordorf, T.; Corral, J.; Espeli, V.; Treichel, S.; Cheng, J.; Kim, J.Chesney, J. 2017. Early safety from phase 1b/3, multicenter, open-label, randomized trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) plus pembrolizumab (pembro) for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): mASTERKEY-232. Annals of oncology, Pages: 28(Suppl 5)	Nicht E2
3	Nct. 2014. An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory Activity of Radiation Therapy (RT) in Combination With MK-3475 in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer.	Nicht E2
4	Nct. 2015. Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab for Recurrent Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (MASTERKEY232 / KEYNOTE-137).	Nicht E2
5	Nct. 2015. A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.	Nicht E7
6	Nct. 2016. Efficacy Study of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Cancer of the Head and Neck.	Nicht E6
7	Nct. 2016. Study of Pembrolizumab (MK-3475) for High Risk Oral Intra-Epithelial Neoplasias.	Nicht E1
8	Nct. 2016. Pembrolizumab in combination with cisplatin and intensity modulated radiotherapy (IMRT) in head and neck cancer.	Nicht E2
9	Nct. 2016. A Two-Arm, Open-label, Randomized Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy Versus Standard Chemotherapy in Platinum Pre-treated, Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer (NPC) (Keynote-122).	Nicht E3

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
10	Nct. 2016. A randomized, double-blind phase II study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in head and neck cancers at high risk for recurrence- the pathway study.	Nicht E3
11	Nct. 2017. Pembrolizumab Plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304).	Nicht E7
12	Nct. 2017. Chemoradiation vs Immunotherapy and Radiation for Head and Neck Cancer.	Nicht E1
13	Nct. 2017. Radiotherapy With Pembrolizumab in Metastatic HNSCC.	Nicht E3
14	Nct. 2017. Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.	Nicht E2
15	Nct. 2017. Study of pembrolizumab (MK-3475) or placebo with chemoradiation in participants with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412).	Nicht E2
16	Nct. 2017. Study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers.	Nicht E7
17	Nct. 2018. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors.	Nicht E3
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention; E6: Studientyp; E7: Publikationstyp		

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	121	120 (Nr. 1-120)	1
EU-CTR	79	78 (Nr. 121-198)	1
ICTRP	97	96 (Nr. 199-294)	1
PharmNet.Bund	65	64 (Nr. 295-358)	1
Summe	362	358	4

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426	Nicht E2
2	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013154	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
3	NCT02178722	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
4	NCT02255097	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Treatment With Platinum-based and Cetuximab Therapy (MK-3475-055/KEYNOTE-055). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02255097	Nicht E6
5	NCT02289209	Reirradiation With Pembrolizumab in Locoregional Inoperable Recurrence or Second Primary Squamous Cell CA of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289209	Nicht E2
6	NCT02296684	Immunotherapy With MK-3475 in Surgically Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296684	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
7	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771	Nicht E2
8	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901	Nicht E2
9	NCT02335411	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411	Nicht E1
10	NCT02358031	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358031	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
11	NCT02370498	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498	Nicht E1
12	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E2
13	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E6
14	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. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
15	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E2
16	NCT02454179	Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454179	Nicht E3
17	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E2
18	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
19	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870	Nicht E2
20	NCT02538510	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Recurrent Squamous Cell Head and Neck Cancer or Salivary Gland Cancer That Is Metastatic and/or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538510	Nicht E2
21	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546986	Nicht E1
22	NCT02559687	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Previously-Treated Participants With Advanced Carcinoma of the Esophagus or Esophagogastric Junction (MK-3475-180/KEYNOTE-180). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559687	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
23	NCT02564263	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator‘s Choice Standard Therapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564263	Nicht E1
24	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564380	Nicht E1
25	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E2
26	NCT02586207	Pembrolizumab in Combination With CRT for LA-SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586207	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
27	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589496	Nicht E1
28	NCT02609503	Pembrolizumab + Radiation for Locally Adv SCC of the Head and Neck (SCCHN) Not Eligible Cisplatin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609503	Nicht E6
29	NCT02611960	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Platinum Pre-treated Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer (MK-3475-122/KEYNOTE-122). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611960	Nicht E1
30	NCT02626000	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab for Recurrent Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (MASTERKEY232 / KEYNOTE-137). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626000	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
31	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067	Nicht E6
32	NCT02632344	Pembrolizumab for HPV-associated Recurrent Respiratory Papilloma Patients With Laryngeal, Tracheal and/or Pulmonary Involvement. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632344	Nicht E1
33	NCT02641093	Phase II Trial of Adjuvant Cisplatin and Radiation With Pembrolizumab in Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641093	Nicht E2
34	NCT02642809	Pembrolizumab With Locally Delivered Radiation Therapy for the Treatment of Metastatic Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642809	Nicht E1
35	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644369	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
36	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
37	NCT02688608	Pembrolizumab in Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688608	Nicht E1
38	NCT02689284	Combination Margetuximab and Pembrolizumab for Advanced, Metastatic HER2(+) Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689284	Nicht E1
39	NCT02707588	Tolerance and Efficacy of Pembrolizumab or Cetuximab Combined With RT in Patients With Locally Advanced HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707588	Nicht E2
40	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
41	NCT02718820	Pembrolizumab Plus Docetaxel for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718820	Nicht E2
42	NCT02721732	Study for the Evaluation of Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Rare Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732	Nicht E6
43	NCT02730546	Pembrolizumab, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy Before Surgery in Treating Adult Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cardia Cancer That Can Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730546	Nicht E1
44	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748564	Nicht E1
45	NCT02759575	A Study of Chemoradiation Plus Pembrolizumab for Locally Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759575	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
46	NCT02769520	Efficacy Study of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769520	Nicht E6
47	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435	Nicht E1
48	NCT02775812	Cisplatin, Intensity-Modulated Radiation Therapy, and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775812	Nicht E2
49	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777385	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
50	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816021	Nicht E1
51	NCT02819752	PEmbrolizumab Combined With Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819752	Nicht E2
52	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830594	Nicht E1
53	NCT02837042	Trial of Pembrolizumab for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837042	Nicht E1
54	NCT02841748	A Randomized, Double-Blind Phase II Study of Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Head and Neck Cancers at High Risk for Recurrence- the PATHWay Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841748	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
55	NCT02842125	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842125	Nicht E2
56	NCT02844075	A Phase II Trial of Preoperative Chemoradiotherapy and MK-3475 for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844075	Nicht E1
57	NCT02853318	Pembrolizumab, Bevacizumab, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853318	Nicht E1
58	NCT02882282	Study of Pembrolizumab (MK-3475) for High Risk Oral Intra-Epithelial Neoplasias. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882282	Nicht E1
59	NCT02883556	Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883556	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
60	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Nicht E2
61	NCT02892201	Pembrolizumab in HNSCC With Residual Disease After Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892201	Nicht E6
62	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E2
63	NCT02918162	Perioperative Chemo and Pembrolizumab in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918162	Nicht E1
64	NCT02943603	A Study of Perioperative mFOLFOX6 Plus Pembrolizumab in Patients With Potentially Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction (GEJ) and Stomach. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943603	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
65	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2
66	NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab With Trastuzumab and Chemotherapy in Advanced HER2 Positive Esophagogastric (EG) Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954536	Nicht E1
67	NCT02964559	Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964559	Nicht E1
68	NCT02971956	Pembrolizumab in Refractory Advanced Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971956	Nicht E1
69	NCT02973997	Lenvatinib and Pembrolizumab in DTC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973997	Nicht E1
70	NCT02998268	Study of Pembrolizumab in Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998268	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
71	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E2
72	NCT03012620	Secured Access to Pembrolizumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012620	Nicht E1
73	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019588	Nicht E1
74	NCT03040999	Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040999	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
75	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618	Nicht E2
76	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613	Nicht E2
77	NCT03072160	Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072160	Nicht E1
78	NCT03082534	Pembrolizumab Combined With Cetuximab for Treatment of Recurrent/Metastatic Head & Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082534	Nicht E2
79	NCT03085719	Targeting PD-1 Therapy Resistance With Focused High or High and Low Dose Radiation in SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085719	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
80	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914	Nicht E2
81	NCT03095781	Pembrolizumab and XL888 in Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095781	Nicht E1
82	NCT03107962	Treatment of Relapsed or Refractory Natural Killer/T Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107962	Nicht E1
83	NCT03114280	Pembrolizumab and Induction Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (PICH Study). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114280	Nicht E2
84	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122548	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
85	NCT03129061	Study to Evaluate Immunological Response to PD-1 Inhibition in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129061	Nicht E6
86	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157089	Nicht E1
87	NCT03189719	First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189719	Nicht E1
88	NCT03193931	Study Comparing Pembrolizumab With Methotrexate in Elderly, Frail or Cisplatin-ineligible Patients With Head and Neck Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193931	Nicht E7
89	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196232	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
90	NCT03211117	Pembrolizumab, Chemotherapy, and Radiation Therapy With or Without Surgery in Treating Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03211117	Nicht E1
91	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E6
92	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724	Nicht E1
93	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
94	NCT03238638	A Study of Epacadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238638	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
95	NCT03245489	Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245489	Nicht E2
96	NCT03246685	Phase 2 Study of Imprime PGG & Pembrolizumab in Subjects With Adv SCCHN Who Failed Pembro Monotherapy or Experiencing SD. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246685	Nicht E2
97	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
98	NCT03284424	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC) (MK-3475-629/KEYNOTE-629). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284424	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
99	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313206	Nicht E6
100	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E2
101	NCT03322267	Adjuvant Pembrolizumab for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322267	Nicht E1
102	NCT03325465	Neoadjuvant Pembrolizumab + Epacadostat Prior to Curative Surgical Care for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325465	Nicht E6
103	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342937	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
104	NCT03358472	Pembrolizumab Plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358472	Nicht E7
105	NCT03360890	Pembrolizumab With Chemotherapy for Poorly Chemo-responsive Thyroid and Salivary Gland Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360890	Nicht E1
106	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E2
107	NCT03383094	Chemoradiation vs Immunotherapy and Radiation for Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383094	Nicht E1
108	NCT03386357	Radiotherapy With Pembrolizumab in Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386357	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
109	NCT03413397	Lenvatinib Mesylate and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03413397	Nicht E1
110	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952	Nicht E2
111	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
112	NCT03463161	Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With Head and Neck Cancer That Have Failed Prior Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463161	Nicht E2
113	NCT03468218	Pembrolizumab & Cabozantinib in Patients With Head and Neck Squamous Cell Cancer Who Have Failed Platinum Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468218	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
114	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E2
115	NCT03480672	Postoperative aRCH With Cisplatin Versus aRCH With Cisplatin and Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480672	Nicht E1
116	NCT03511222	Vorolanib (X-82) Combined With Checkpoint Inhibitors in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511222	Nicht E2
117	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E7
118	NCT03532737	Concomitant Immune Check Point Inhibitor With Radiochemotherapy in Head And Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532737	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
119	NCT03544099	Pembrolizumab for Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Detectable Plasma Epstein-Barr Virus DNA. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544099	Nicht E6
120	NCT03546582	SBRT +/- Pembrolizumab in Patients With Local-Regionally Recurrent or Second Primary Head and Neck Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546582	Nicht E2
EU-CTR			
121	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1
122	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
123	2012-004907-10	A Multi-Center, 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 Adv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
124	2013-003785-14	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of Pazopanib and MK-3475 in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003785-14	Nicht E1
125	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Nicht E1
126	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
127	2014-002447-18	A Phase II Clinical Trial of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Who Have Failed Platinum and Cetuximab. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002447-18	Nicht E6
128	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42	Nicht E1
129	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.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003698-41	Nicht E7
130	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 o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
131	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E1
132	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 pembroliz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29	Nicht E1
133	2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55	Nicht E2
134	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cispla.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
135	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). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27	Nicht E1
136	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 Lun.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22	Nicht E1
137	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E6
138	2015-002325-18	Immunomodulation of pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of r/m SCCHN after platinum failure. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002325-18	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
139	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 Si.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002427-26	Nicht E1
140	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). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13	Nicht E1
141	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32	Nicht E1
142	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).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002901-12	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
143	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized, Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for theTreatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the He.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003011-38	Nicht E2
144	2015-003120-31	Phase 2 Study Comparing Pembrolizumab with Intermittent/Short-term Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in patients harboring the BRAFV600 mutation (IMPemBra). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31	Nicht E1
145	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 (KE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15	Nicht E1
146	2015-004398-33	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
147	2015-004991-31	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004991-31	Nicht E1
148	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 2 Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Nicht E1
149	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 Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
150	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 A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17	Nicht E1
151	2016-000916-14	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14	Nicht E1
152	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001331-12	Nicht E7
153	2016-001569-97	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001569-97	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
154	2016-002062-31	A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002062-31	Nicht E1
155	2016-002076-28	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28	Nicht E1
156	2016-002114-50	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	Nicht E1
157	2016-002260-14	Secured access to pembrolizumab for adult patients with selected rare cancer types.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002260-14	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
158	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002312-41	Nicht E1
159	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32	Nicht E1
160	2016-002736-33	CHEMOIMMUNE - A Phase II study evaluating an anti-PD1 monoclonal antibody (pembrolizumab) in lymphopenic metastatic breast cancer patients treated with metronomic cyclophosphamide. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002736-33	Nicht E1
161	2016-002831-14	A Phase ½, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002831-14	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
162	2016-003608-30	A Phase II, Multi Center Study of BGB324 in combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated, Locally Advanced and Unresectable or Mestastic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003608-30	Nicht E1
163	2016-003609-32	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32	Nicht E1
164	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003934-25	Nicht E2
165	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
166	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E6
167	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32	Nicht E1
168	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
169	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED AD.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18	Nicht E1
170	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76	Nicht E1
171	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
172	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht E2
173	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37	Nicht E1
174	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E2
175	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
176	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37	Nicht E1
177	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 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19	Nicht E1
178	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27	Nicht E1
179	2017-001050-33	An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-res.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
180	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Ad.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001139-38	Nicht E1
181	2017-001319-36	A Phase 1b/2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study of B-701 Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in the Treatment of Locally Advanced or Metastati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	Nicht E1
182	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001338-24	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
183	2017-001741-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LIN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27	Nicht E2
184	2017-001810-27	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherap.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27	Nicht E1
185	2017-001841-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Ce.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
186	2017-001915-35	GLUCOCORTICOID HIGH-DOSE VS. REPLACEMENT IN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ASSOCIATED HYPOPHYSITIS: AN OPEN, RANDOMIZED PILOT STUDY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001915-35	Nicht E1
187	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002122-20	Nicht E3
188	2017-002259-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat vs Standard of Care (Sunitinib or Pazopanib) as First-Line Treatment for Locally .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002259-26	Nicht E1
189	2017-002310-31	Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epacadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002310-31	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
190	2017-002311-34	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epacadostat (INCB024360) or Placebo in Participants with Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-6.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002311-34	Nicht E1
191	2017-002474-39	An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E2
192	2017-002546-74	Postoperative adjuvant radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin © versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); multicenter randomized.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002546-74	Nicht E1
193	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
194	2017-002932-18	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002932-18	Nicht E1
195	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39	Nicht E1
196	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Nicht E1
197	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician’s Choice in Participants with A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
198	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	Nicht E1
ICTRP			
199	EUCTR2014-003698-41-SE	Pembrolizumab as First Line Treatment in Subjects with Recurrent/Metastatic HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003698-41-SE	Nicht E7
200	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	Nicht E6
201	EUCTR2015-002325-18-AT	Immunomodulation of pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of r/m SCCHN after platinum failure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002325-18-AT	Nicht E2
202	EUCTR2015-002901-12-DE	Study of Lenalidomide and Dexamethasone with or without Pembrolizumab in newly diagnosed and treatment-naïve Multiple Myeloma.7. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002901-12-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
203	EUCTR2015-003011-38-GB	Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003011-38-GB	Nicht E2
204	EUCTR2016-000229-38-DE	Phase III study of carboplatin and paclitaxel or nano particle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) with or without pembrolizumab in first line metastatic squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE	Nicht E1
205	EUCTR2016-001331-12-DE	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001331-12-DE	Nicht E7
206	EUCTR2016-003934-25-DE	Pembrolizumab or placebo in combination with chemoradiation (CRT) in subjects with locally advanced HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003934-25-DE	Nicht E2
207	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
208	EUCTR2017-000594-37-ES	A Phase II, Open-Labeled, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000594-37-ES	Nicht E1
209	EUCTR2017-000594-37-DE	A Phase II, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000594-37-DE	Nicht E1
210	EUCTR2017-000958-19-DE	First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-DE	Nicht E1
211	EUCTR2017-001139-38-HU	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-HU	Nicht E1
212	EUCTR2017-001139-38-PT	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-PT	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
213	EUCTR2017-001139-38-DE	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-DE	Nicht E1
214	EUCTR2017-001338-24-PT	Pembrolizumab plus epacadostat, pembrolizumab monotherapy, and the EXTREME regimen as first line treatment for R/M HNSCC (KEYNOTE-669/ECHO-304). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001338-24-PT	Nicht E7
215	EUCTR2017-001338-24-DE	Pembrolizumab plus epacadostat, pembrolizumab monotherapy, and the EXTREME regimen as first line treatment for R/M HNSCC (KEYNOTE-669/ECHO-304). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001338-24-DE	Nicht E7
216	EUCTR2017-002122-20-DE	Pembrolizumab and radiotherapy in therapy of metastatic head and neck cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002122-20-DE	Nicht E3
217	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
218	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154	Nicht E1
219	NCT02178722	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
220	NCT02255097	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Treatment With Platinum-based and Cetuximab Therapy (MK-3475-055/KEYNOTE-055). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02255097	Nicht E6
221	NCT02289209	Reirradiation With Pembrolizumab in Locoregional Inoperable Recurrence or Second Primary Squamous Cell CA of the Head and Neck. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289209	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
222	NCT02296684	Immunotherapy With MK-3475 in Surgically Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296684	Nicht E6
223	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771	Nicht E6
224	NCT02358031	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02358031	Nicht E7
225	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E2
226	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
227	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E2
228	NCT02454179	Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454179	Nicht E3
229	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E2
230	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153	Nicht E1
231	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521870	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
232	NCT02538510	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Recurrent Squamous Cell Head and Neck Cancer or Salivary Gland Cancer That Is Metastatic and/or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02538510	Nicht E2
233	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E2
234	NCT02586207	Pembrolizumab in Combination With CRT for LA-SCCHN. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586207	Nicht E2
235	NCT02609503	Pembrolizumab + Radiation for Locally Adv SCC of the Head and Neck (SCCHN) Not Eligible Cisplatin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02609503	Nicht E6
236	NCT02611960	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Platinum Pre-treated Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer (MK-3475-122/KEYNOTE-122). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611960	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
237	NCT02626000	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab for Recurrent Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (MASTERKEY232 / KEYNOTE-137). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626000	Nicht E2
238	NCT02641093	Phase II Trial of Adjuvant Cisplatin and Radiation With Pembrolizumab in Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641093	Nicht E2
239	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369	Nicht E6
240	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
241	NCT02707588	Tolerance and Efficacy of Pembrolizumab or Cetuximab Combined With RT in Patients With Locally Advanced HNSCC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707588	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
242	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396	Nicht E1
243	NCT02718820	Pembrolizumab Plus Docetaxel for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718820	Nicht E2
244	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748564	Nicht E1
245	NCT02759575	A Study of Chemoradiation Plus Pembrolizumab for Locally Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759575	Nicht E2
246	NCT02769520	Efficacy Study of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769520	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
247	NCT02775812	Cisplatin, Intensity-Modulated Radiation Therapy, and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775812	Nicht E2
248	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777385	Nicht E2
249	NCT02819752	PEmbrolizumab Combined With Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819752	Nicht E2
250	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594	Nicht E1
251	NCT02837042	Trial of Pembrolizumab for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02837042	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
252	NCT02841748	A Randomized, Double-Blind Phase II Study of Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Head and Neck Cancers at High Risk for Recurrence- the PATHWay Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841748	Nicht E1
253	NCT02842125	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02842125	Nicht E2
254	NCT02844075	A Phase II Trial of Preoperative Chemoradiotherapy and MK-3475 for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02844075	Nicht E1
255	NCT02882282	Study of Pembrolizumab (MK-3475) for High Risk Oral Intra-Epithelial Neoplasias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882282	Nicht E1
256	NCT02883556	Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883556	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
257	NCT02892201	Pembrolizumab in HNSCC With Residual Disease After Radiation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02892201	Nicht E6
258	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914	Nicht E2
259	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E6
260	NCT02964559	Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964559	Nicht E1
261	NCT02971956	Pembrolizumab in Refractory Advanced Esophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971956	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
262	NCT03040999	Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03040999	Nicht E1
263	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618	Nicht E2
264	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057613	Nicht E2
265	NCT03082534	Pembrolizumab Combined With Cetuximab for Treatment of Recurrent/Metastatic Head & Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082534	Nicht E2
266	NCT03085719	Targeting PD-1 Therapy Resistance With Focused High or High and Low Dose Radiation in SCCHN. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085719	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
267	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914	Nicht E2
268	NCT03107962	Treatment of Relapsed or Refractory Natural Killer/T Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107962	Nicht E1
269	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157089	Nicht E1
270	NCT03193931	Study Comparing Pembrolizumab With Methotrexate in Elderly, Frail or Cisplatin-ineligible Patients With Head and Neck Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193931	Nicht E7
271	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
272	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E2
273	NCT03238638	A Study of Epacadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03238638	Nicht E2
274	NCT03245489	Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245489	Nicht E2
275	NCT03246685	Phase 2 Study of Imprime PGG & Pembrolizumab in Subjects With Adv SCCHN Who Failed Pembro Monotherapy or Experiencing SD. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246685	Nicht E2
276	NCT03284424	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC) (MK-3475-629/KEYNOTE-629). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284424	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
277	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313206	Nicht E6
278	NCT03322267	Adjuvant Pembrolizumab for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322267	Nicht E1
279	NCT03325465	Neoadjuvant Pembrolizumab + Epacadostat Prior to Curative Surgical Care for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325465	Nicht E6
280	NCT03358472	Pembrolizumab Plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358472	Nicht E7
281	NCT03360890	Pembrolizumab With Chemotherapy for Poorly Chemo-responsive Thyroid and Salivary Gland Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360890	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
282	NCT03383094	Chemoradiation vs Immunotherapy and Radiation for Head and Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03383094	Nicht E1
283	NCT03386357	Radiotherapy With Pembrolizumab in Metastatic HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386357	Nicht E3
284	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435952	Nicht E2
285	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
286	NCT03463161	Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With Head and Neck Cancer That Have Failed Prior Immunotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463161	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
287	NCT03468218	Pembrolizumab & Cabozantinib in Patients With Head and Neck Squamous Cell Cancer Who Have Failed Platinum Based Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03468218	Nicht E2
288	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E2
289	NCT03480672	Postoperative aRCH With Cisplatin Versus aRCH With Cisplatin and Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03480672	Nicht E1
290	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E7
291	NCT03532737	Concomitant Immune Check Point Inhibitor With Radiochemotherapy in Head And Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532737	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
292	NCT03544099	Pembrolizumab for Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Detectable Plasma Epstein-Barr Virus DNA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03544099	Nicht E6
293	NCT03546582	SBRT +/- Pembrolizumab in Patients With Local-Regionally Recurrent or Second Primary Head and Neck Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546582	Nicht E2
294	PER-016-15	Pembrolizumab as First Line Treatment in Subjects with Recurrent/Metastatic HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-15	Nicht E1
PharmNet.Bund			
295	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
296	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
297	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
298	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
299	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
300	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
301	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
302	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
303	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
304	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) - Phase-II-Studie zu MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit einem rezidivierten oder therapierefraktären klassischen Hodgkin-Lymphom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
305	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
306	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
307	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
308	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
309	2015-000417-44	A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safetyand Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients withHepatic-Dominant Ocular Melanoma. - Eine randomisierte, kontrollierte, Phase 3 Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der Melphalan/HDS Behandlung bei Patienten mit hepatisch-dominantem okulärem Melanom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
310	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
311	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
312	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
313	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
314	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
315	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
316	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
317	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
318	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
319	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
320	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
321	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
322	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for theTreatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
323	2015-003153-18	A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator‘s Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
324	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
325	2015-003644-40	Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
326	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
327	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
328	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
329	2015-005007-86	A Phase ½ 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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
330	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
331	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
332	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
333	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
334	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
335	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
336	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
337	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355) - Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zu Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapie im Vergleich mit Placebo plus Chemotherapie beim nicht vorbehandelten lokal rezidivierten inoperablen oder metastasierten dreifach negativen Mammakarzinom (KEYNOTE-355). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
338	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
339	2016-003102-14	A PHASE II ONE-ARM OPEN-LABEL NEOADJUVANT STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER - Eine offene, einarmige, neoadjuvante Phase II-Studie mit Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel, gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Epirubicin und Cyclophosphamid zur Behandlung von Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
340	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
341	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
342	2016-004309-15	A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
343	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED BRAF V600 WILD-TYPE MELANOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
344	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
345	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation andExpansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination WithPembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrentor Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
346	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
347	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer - Neoadjuvante anti-PD-1 Immuntherapie bei operablem nichtkleinzelligenLungenkrebs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
348	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
349	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: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
350	2017-001050-33	An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-responding to prior Anti-PD-1 Therapy - The SENSITIZE Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
351	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
352	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
353	2017-001810-27	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
354	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
355	2017-001841-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
356	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
357	2017-002259-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat vs Standard of Care (Sunitinib or Pazopanib) as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-679/ECHO-302). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
358	2017-002474-39	An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention; E6: Studientyp; E7: Publikationstyp			

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 4-96 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 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 040

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel** für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab vs. Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie ist: • Gesamtüberleben Hypothese: Pembrolizumab verlängert im Vergleich zur Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region das Gesamtüberleben. **Sekundäres Studienziel** für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab vs. Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie sind: • Objektive Ansprechrate (ORR) Hypothese: Pembrolizumab steigert im Vergleich zur Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region die ORR, die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee erhoben wird. • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Hypothese: Pembrolizumab verlängert im Vergleich zur Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee erhoben wird. **Sekundäres Studienziel** für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab vs. Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bei erwachsenen Patienten mit **PD-L1-positivem (CPS[b] ≥ 1)**, rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie sind: • Gesamtüberleben Hypothese: Pembrolizumab verlängert im Vergleich zur Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit PD-L1-positivem (CPS[b] ≥ 1), rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region das Gesamtüberleben. • ORR Hypothese: Pembrolizumab steigert im Vergleich zur Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit PD-L1-positivem (CPS[b] ≥ 1), rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region die ORR, die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee erhoben wird. • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Hypothese: Pembrolizumab verlängert im Vergleich zur Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit PD-L1-positivem (CPS[b] ≥ 1), rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee erhoben wird. **Weitere sekundäre Studienziele** für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab vs. Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie wurden sowohl unabhängig von der PD-L1-Expression als auch an Patienten mit CPS ≥ 1 untersucht. Diese umfassen: • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit (Pembrolizumab) • Beurteilung der Zeit bis zum Progress (TTP) und Dauer des Ansprechens (DOR), das gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee erhoben wird. • Beurteilung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das gemäß modifizierter RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee erhoben wird. **Explorative Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab vs. Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab) bei Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie sind: • Vergleich von Gesamtüberleben, sowie Überleben ohne

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fortschreiten der Krebserkrankung und ORR (erhoben gemäß RECIST-Kriterien [Version 1.1] durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit starker PD-L1-Expression (TPS[c] ≥ 50). • Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen, EORTC QLQ-H&N35) • Beschreibung des Nutzens für den vorbehandelten Patienten mittels EQ-5D Fragebogen • Untersuchung prädiktiver Biomarker (z. B. PD-L1, genetische Variationen, PD-L1 im Serum) unter der Therapie mit Pembrolizumab mittels frischer oder archivierter Tumorgewebeproben und frischer oder archivierter Blutproben, inklusive Serum und Plasma. • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (PFS2).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte, offene, Phase-III Studie. Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie wurden im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: • Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen als intravenöse Infusion • Therapie nach Wahl des Arztes: – Methotrexat 40 mg/m^2 intravenös einmal die Woche (kann im Falle des Ausbleibens von Nebenwirkungen auf maximal 60 mg/m^2 intravenös einmal die Woche gesteigert werden), – Docetaxel 75 mg/m^2 intravenös einmal alle drei Wochen – Cetuximab 400 mg/m^2 intravenös als Initialdosis danach 250 mg/m^2 intravenös einmal die Woche. Auch bezeichnet als Standardtherapie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01 am 27. Februar 2015** Erhöhung der Fallzahl von 466 auf 600 Patienten, Ergänzung der Hypothese sowie der statistischen Analyse für die stark PD-L1-positive (TPS[c] > 50 %) Population; Klarstellung bzw. Angleichung der Ein-/Ausschlusskriterien an z. B. Programmstandards. **Amendment 02 am 15. Dezember 2014 (Länderspezifisch für Großbritannien)** Ausführungen um eine adäquate Verhütung für Patienten in Großbritannien zu gewährleisten, die mit Docetaxel oder Methotrexat therapiert werden; spezifische Dosisanpassung für Patienten, die eine gesenkte Anzahl an Neutrophilen haben, Sehstörungen, Keratitis oder Kolitis oder Symptome eines Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs; Ergänzung einer Liste von Arzneimitteln, die bei Patienten, die Methotrexat einnehmen, minimal eingesetzt werden sollen; und Anmerkung, dass bei Patienten die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Cetuximab einnehmen ein Risiko bei Tragen von Kontaktlinsen besteht. **Amendment 03 am 26. Januar 2015** **(Länderspezifisch für Frankreich)** Anweisung an die Prüfärzte, sich auf die entsprechende SmPC zu beziehen, wenn eine der Standardtherapien gewählt wird, das aktuelle ECI-Leitliniendokument einzusetzen, eine adäquate Verhütung für die französischen Patienten sicherzustellen, die Docetaxel erhalten, sowie eine spezifizierte Dosisanpassung für französische Patienten mit gesenkter Anzahl an Neutrophilen. **Amendment 04 am 02. Januar 2015** **(Länderspezifisch für Deutschland)** Überarbeitung der Frequenz der Bildgebung von einem Jahr nach Behandlung zu alle 12 Wochen für deutsche Patienten. **Amendment 05 am 23. März 2015** **(Länderspezifisch für Großbritannien)** Als Amendment für Großbritannien Erhöhung der Fallzahl von 466 auf 600 Patienten, Ergänzung der Hypothese sowie der statistischen Analyse für die stark PD-L1-positive (TPS[c] > 50 %) Population. **Amendment 06 am 16. März 2015** **(Länderspezifisch für Frankreich)** Als Amendment für Frankreich Erhöhung der Fallzahl von 466 auf 600 Patienten, Ergänzung der Hypothese sowie der statistischen Analyse für die stark PD-L1-positive (TPS[c] > 50 %) Population. **Amendment 07 am 03. April 2015** **(Länderspezifisch für Deutschland)** Als Amendment für Deutschland Erhöhung der Fallzahl von 466 auf 600 Patienten, Ergänzung der Hypothese sowie der statistischen Analyse für die stark PD-L1-positive (TPS[c] > 50 %) Population. **Amendment 08 am 16. Juli 2015** **(Länderspezifisch für Schweden)** Aufgrund der Forderung der schwedischen Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel wird Abstinenz als angemessene Verhütungsmethode akzeptiert, die Formulierung zur Verhütung konsistent zu der Clinical Trial Faciliation Group angepasst, Leitfaden zum Monitoring und zur Dosisanpassung für Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion gegeben. **Amendment 09 am 04. März 2016[e]** Dieses Amendment wurde nie implementiert und wurde durch das Amendment 10 ersetzt. Daher wird dieses Amendment in dem Studienbericht nicht bereitgestellt. **Amendment 10 am 10. März 2016** Reduktion der Fallzahl von 600 auf 466 Patienten, Herunterstufung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtüberlebens sowie des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei PD-L1-positiven Patienten von einer primären Hypothese zu einer sekundären Hypothese, Ersetzen der Hypothese der PD-L1-Population durch die Operationalisierung von PD-L1 mit CPS ≥ 1 , Heraufstufen der ORR als sekundären Endpunkt, Anpassung der Formulierung, um den PD-L1-Status zu verblinden sowie Ergänzung der Funktion der unverblindeten Mitarbeiter des Sponsors. **Amendment 11 am 02. November 2016** Aktualisierung des Statistischen Analyse Plans (SAP), insbesondere zum Alpha-Spending, der Berechnung der Power und des Zeitpunkts der finalen Analyse, um bei der finalen Analyse die Änderungen der Anzahl der Todesereignisse wiedergeben zu können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen die Patienten folgende Kriterien erfüllen: 1) Sie müssen bereit und fähig sein die Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Der Patient kann ebenfalls die Einwilligung für zukünftige biomedizinische Untersuchungen geben. Der Patient kann an der Hauptstudie teilnehmen ohne an zukünftigen biomedizinischen Untersuchungen teilnehmen zu müssen. 2) ≥ 18 Jahre, am Tag der Unterschrift der Einwilligungserklärung. 3) Histologisch und zytologisch bestätigte Diagnose des rezidivierenden (rezidivierende Erkrankung, die nicht kurativ mit lokalen und/oder systemischen Therapien behandelbar war) oder metastasierenden (gestreuten) Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region im Bereich der Mundhöhle, des Mundrachens (Oropharynx), des unteren Teil des Rachens (Hypopharynx) und des Kehlkopfs (Larynx), die nicht durch eine lokale Therapie geheilt werden können. Die Studienteilnehmer dürfen keinen anderen primären Tumor (wie z. B. maligne Neubildungen des Nasenrachens [Nasopharynx]) aufweisen. 4) Versagen auf eine vorherige Platin-basierte Therapie, definiert wie folgt: a) Fortschreiten der Erkrankung nach Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie der rezidivierenden (kurative Behandlung nicht möglich)/metastasierenden Erkrankung. Anmerkung: Das Fortschreiten der Erkrankung kann zu jedem Zeitpunkt während oder nach der Platin-basierten Therapie (z. B. Carboplatin oder Cisplatin), die als Erstlinientherapie oder Zweitlinientherapie im rezidivierenden/metastasierenden Setting gegeben wurde, auftreten. ODER b) Wiederkehr/Fortschreiten innerhalb von 6 Monaten nach der vorherigen multimodalen Therapie mit Platin (z. B. im lokal fortgeschrittenen Setting). 5) Ergebnisse einer positiven lokalen humanen Papillomviren (HPV)-Testung bei Mundrachenkarzinomen, definiert als p16 immunohistochemische (IHC) Testung mittels des CINtec®-Tests und einem Cut-off von 70 %. Wurde der HPV-Status anhand dieser

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prozedur bereits zuvor bestimmt, ist eine erneute Testung nicht erforderlich. Anmerkung: Die Stratifizierung nach HPV-Status erfolgt in der Studie anhand lokaler oder zentraler Testungen des HPV-Status in Patienten mit Mundrachenkarzinomen. Bei Karzinomen im Bereich der Mundhöhle, des unteren Teil des Rachens und des Kehlkopfs muss der HPV-Status mittels p16 ICH-Testung nicht erfolgen, es ist vereinbart diese als HPV-negativ einzuordnen. 6) Abgabe einer Gewebeprobe für die PD-L1 Biomarker-Analyse - und vorliegendes PD-L1-Ergebnis - (PD-L1-Analyse ist verblindet für das Zentrum sowie den Sponsor) erhalten durch eine frisch durchgeführte Kern- oder Exzisionsbiopsie. Gewebe, das früher als 42 Tage zuvor und später als 6 Monate zuvor entnommen wurde, kann mit Rücksprache mit dem Sponsor in Erwägung gezogen werden, so lange keine intervenierenden, systemischen Therapien appliziert wurden. Wenn keine geeignete Probe vorliegt, kann eine erneute Probeentnahme erforderlich sein. Anmerkung: Bei Patienten, von denen keine frischen Proben entnommen werden können (z. B. Unzugänglichkeit oder Sicherheitsbedenken), können mit Zustimmung des Sponsors archivierte Proben verwendet werden. Anmerkung: Wenn neue Daten vorliegen, die auf eine hohe Konkordanz des PD-L1 Expressionscores zwischen frischen und archivierten Proben hinweisen, können archivierte Proben generell akzeptiert werden. 7) Vorliegen einer radiologisch messbaren Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1), bestimmt durch das Zentrum. Tumorläsionen, die in vorherig bestrahlten Bereichen liegen, wurden als messbar gewertet, wenn ein Progress in diesen Läsionen vorlag. 8) ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1, bestimmt innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Behandlung 9) Adäquate Organfunktion definiert als: • Absolute Neutrophilenzahl: ≥ 1,500/mcL • Blutplättchen: ≥ 100,000/mcL • Hämoglobin: ≥ 9 g/dL oder ≥ 5,6 mmol/L • Kreatinin ODER messbare oder berechnete[d] Kreatinin-Clearance (die glomeruläre Filtrationsrate kann anstelle des Kreatinin oder Kreatinin-Clearance verwendet werden): ≤ 1,5 x ULN ODER ≥ 60 mL/min für Patienten mit Kreatininlevel > 1,5 x ULN • Gesamt-Bilirubin: ≤ 1,5 x ULN ODER Direktes Bilirubin ≤ ULN für Patienten mit einem Gesamt-Bilirubinlevel > 1,5 x ULN • Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): ≤ 2.5 x ULN ODER ≤ 5 x ULN für Patienten mit Lebermetastasen • International Normalized Ratio oder Prothrombinzeit: ≤ 1,5 x ULN, ausgenommen Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzien erhalten, hier sollte während des geplanten Behandlungszeitraums mit Antikoagulanzien die Prothrombinzeit oder die partielle Thromboplastinzeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		in einem Bereich liegen, bei dem therapiert werden kann. • Aktivierte partielle Thromboplastinzeit: ≤ 1,5 x ULN, ausgenommen Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzien erhalten, hier soll während des geplanten Behandlungszeitraums mit Antikoagulanzien die Prothrombinzeit oder die partielle Thromboplastinzeit in einem Bereich liegen, bei dem therapiert werden kann. Alle klinischen Labortests zum Screening sollen innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. 10) Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest mittels Serum-Testung 72 h vor der ersten Gabe der Studienmedikation vorweisen. Eine Urin-Testung kann angebracht sein, wenn eine Serum-Testung nicht geeignet ist. 11) Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter müssen sich bereiterklären zwei Verhütungsmethoden zu benutzen oder sie sind chirurgisch sterilisiert oder sie sind für den Studienzeitraum bis 120 Tage nach der letzten Gabe von Pembrolizumab oder 120 – 180 Tage nach der letzten Gabe von Docetaxel, Methotrexat oder Cetuximab, entsprechend der lokalen Vorgaben, abstinent von heterosexuellen Aktivitäten. Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sind solche, die nicht chirurgisch sterilisiert sind oder die seit > 1 Jahr ohne Menstruation sind. Anmerkung: Für Patienten in Großbritannien: Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter müssen sich bereiterklären zwei Verhütungsmethoden zu benutzen oder sie sind chirurgisch sterilisiert oder sie sind für den Studienzeitraum bis 120 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (und insbesondere 180 Tage nach der letzten Gabe von Docetaxel oder Methotrexat) abstinent von heterosexuellen Aktivitäten. Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sind solche, die nicht chirurgisch sterilisiert sind oder die seit > 1 Jahr ohne Menstruation sind. Anmerkung: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies dem gewöhnlichen Lebensstil entspricht, gängig und/oder die bevorzugte Verhütungsmethode der Patientin ist. 12) Männer müssen zustimmen eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden während des Zeitraums von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 120 Tage nach der letzten Gabe von Pembrolizumab oder 120 - 180 Tage nach der letzten Gabe von Docetaxel, Methotrexat oder Cetuximab, entsprechend der lokalen Vorgaben. Anmerkung für Patienten in Frankreich: Männer müssen zustimmen eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden während des Zeitraums von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 120 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (insbesondere 180 Tage nach der letzten Gabe von Docetaxel) Anmerkung für Patienten in Großbritannien: Männer müssen zustimmen eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden während des Zeitraums von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 120 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (insbesondere 180 Tage nach der letzten Gabe von Docetaxel oder Methotrexat) Anmerkung: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies dem gewöhnlichen Lebensstil entspricht, gängig und/oder die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bevorzugte Verhütungsmethode des Patienten ist. **Ausschlusskriterien** Folgende Kriterien führen zum Ausschluss von Patienten: 1) Erkrankung, die für eine lokale Therapie mit kurativer Intention geeignet ist. 2) Krankheitsprogress innerhalb von drei Monaten nach einer abgeschlossenen Behandlung mit kurativer Intention für das lokal fortgeschrittene oder rezidivierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Anmerkung: Dieses Ausschlusskriterium trifft nur für Patienten zu, die keine Behandlung für das metastasierte/rezidivierte Setting hatten. 3) Aktuelle Teilnahme an einer Studie und Erhalt von Studienmedikation oder Teilnahme an einer Studie mit experimentellen Arzneimitteln oder Verwendung eines experimentellen Medizinprodukts innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung. Anmerkung: Patienten, die die Follow-up-Phase einer experimentellen Studie erreicht haben können an der Studie teilnehmen so lange die letzte Gabe des vorherigen experimentellen Arzneimittels oder Medizinprodukts vier Wochen her ist. 4) Vorherige Behandlung mit drei oder mehr systemischen Regimen für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung. 5) Vorherige Behandlung im rezidivierenden/metastasierenden Setting mit einem der drei Standardarzneimittel aus der Studie (wie Docetaxel, Methotrexat oder Cetuximab) oder Resistenz gegenüber eines dieser drei Standardarzneimittel im lokal fortgeschrittenen Setting führte zum Ausschluss des gleichen Arzneimittels, falls Randomisierung in den Standardtherapie-Arm. 6) Diagnose einer Immundefizienz oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie oder jeglichen anderen Form von Immunsuppressiva innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation. Eine physiologische Dosierung von Kortikosteroiden kann nach Absprache mit dem Sponsor genehmigt sein. 7) Vorherige Antitumortherapie mit monoklonalen Antikörpern vier Wochen vor Studienbeginn ODER kein Abklingen von unerwünschten Ereignissen (d. h. Grad ≤ 1 oder Rückkehr zum Ausgangswert), die aufgrund von Arzneimitteln auftraten, die mehr als vier Wochen vor Studienbeginn verabreicht wurden. 8) Vorherige Chemotherapie, zielgerichtete Therapie mit niedermolekularen Substanzen oder Bestrahlung innerhalb von zwei Wochen vor Studienbeginn ODER kein Abklingen von unerwünschten Ereignissen (d. h. Grad ≤ 1 oder Rückkehr zum Ausgangswert), die aufgrund einer vorherigen Arzneimitteltherapie auftraten. Anmerkung: Patienten mit einer Neuropathie oder Haarausfall vom Grad ≤ 2 sind von diesem Kriterium ausgeschlossen und dürfen an der Studie teilnehmen. Anmerkung: Falls die Patienten eine größere Operation hatten,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mussten sie sich ausreichend von der Toxizität und/oder den Komplikationen des Eingriffes vor Beginn der Therapie erholt haben. 9) Vorher diagnostizierter und/oder behandelter zusätzlicher maligner Tumor innerhalb von 5 Jahren vor Randomisierung. Die Ausnahmen sind kurativ behandelte Basalzellkarzinome der Haut, Plattenepithelkarzinome der Haut und/oder kurativ resezierter in situ Gebärmutterhalskrebs und/oder Brustkrebs. 10) Bekannte aktive Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöser Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können an der Studie teilnehmen, wenn sie stabil sind (ohne Nachweis oder Progress per Bildnachweis für mindestens vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation und ohne Rückkehr jeglicher neurologischer Symptome zum Ausgangswert), keinen Nachweis von neuen oder größer werdenden Hirnmetastasen und ohne Anwendung von Steroiden für mindestens sieben Tage vor der Studienbehandlung. Diese Ausnahme schließt eine karzinomatöse Meningitis nicht mit ein, die unabhängig von der klinischen Stabilität zum Ausschluss führte. 11) Aktive Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie in den vorherigen zwei Jahren erforderte (wie die Verwendung von krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva). Eine Substitutionstherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Substitutionstherapie für eine Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz, etc.) ist erlaubt. 12) Aktive nicht-infektiöse Pneumonitis. 13) Aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert. 14) Vorgeschichte oder Evidenz einer Kondition, einer Therapie oder einer Laborauffälligkeit, die das Ergebnis der Studie verzerren oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Dauer der Studie behindern kann oder Sicht des behandelnden Studienarztes, dass die Teilnahme nicht im Interesse des Patienten ist. 15) Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund von Substanzmissbrauch, die das Mitwirken an der Umsetzung der Studienanforderungen beeinflussen. 16) Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die erwarten schwanger zu werden oder Männer die erwarten Kinder zu zeugen innerhalb der geplanten Studiendauer, begonnen mit dem Screening-Besuch bis 120 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. 17) Vorherige Therapie mit einem anti-PD-1- , anti-PD-L1- oder anti-PD-L2-Wirkstoff oder vorherige Teilnahme an Merck-3475-Studien. 18) Bekannte Vorgeschichte einer humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion (HIV 1/2-Antikörper). 19) Bekannte aktive Hepatitis B (z. B. HBsAg reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. HCV-RNA [qualitativ] wurde bestimmt). 20) Erhalt eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Start der Studienmedikation.
4b	Studienorganisation und Ort der	97 Zentren in 21 Ländern:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Litauen, Mexiko, Niederlande, Polen, Portugal, Puerto Rico, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Ungarn, USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionsarm** • Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen **Standardtherapie-Arm** • Methotrexat 40 mg/m^2 intravenös einmal die Woche (kann im Falle des Ausbleibens von Nebenwirkungen auf maximal 60 mg/m^2 intravenös einmal die Woche gesteigert werden), • Docetaxel 75 mg/m^2 intravenös einmal alle drei Wochen, • Cetuximab 400 mg/m^2 intravenös als Initialdosis danach 250 mg/m^2 intravenös einmal die Woche. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis eins der folgenden Ereignisse auftrat: Dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung; unzumutbare Nebenwirkungen; interkurrente Erkrankungen, die eine weitere Gabe der Behandlung nicht möglich machten; Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten (oder seines gesetzlichen Vertreters); Schwangerschaft; Nichteinhaltung der geplanten Studienbehandlung oder Studienabläufe; Komplettierung der 24-monatigen Behandlung mit Pembrolizumab; Patienten die vorzeitig aus der Beobachtung fielen (Lost to Follow-up); administrative Gründe.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Wirksamkeitskriterium:** • Gesamtüberleben. **Sekundäre Wirksamkeitskriterien** • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee • ORR definiert nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee • Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1 Expression CPS[b] ≥ 1 % • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee bei Patienten mit PD-L1 Expression CPS[b] ≥ 1 % • ORR definiert nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee bei Patienten mit PD-L1 Expression CPS[b] ≥ 1 %. **Weitere sekundäre Wirksamkeitskriterien:** • TTP definiert nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee • DOR definiert nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1) ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. **Explorative Zielkriterien:** • Prädiktive Biomarker • Patientenberichtete Zielkriterien: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (PFS2). **Sicherheitszielkriterien:** • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse • Therapieassoziierte schwerewiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 • Dosisänderung wegen unerwünschtem Ereignis • Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis • Todesfälle • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, SOC (darunter ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, SOC (Inzidenz < 4 Patienten in allen Behandlungsgruppen) • Veränderung zum Ausgangswert (Laborwerte, Elektrokardiogramm, Vitalparameter).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Für die PD-L1-positiven Patienten wurde der Endpunkt Gesamtüberleben sowie der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung vom primären Endpunkt auf einen sekundären Endpunkt heruntergestuft. Begründung: Ein Review von vorzeitigen Daten einer anderen Studie, wies darauf hin, dass ein Überlebensvorteil für die gesamte Population in dieser Indikation vorliegt. • Heraufstufen der ORR als sekundäres Studienziel Begründung: Anpassung an den aktuellen Standard im MK-3475-Programm
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte Fallzahl beträgt ca. 466 Patienten für die gesamte Studie. Die Studie ist ereignisgesteuert hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben. Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen: • Das Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 6,2 Monaten im Kontrollarm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bei 340 Todesfällen und einem Hazard Ratio (HR) von 0,7 beträgt die Power 90 %. • Rekrutierungszeitraum von 16 Monaten • Jährliche Abbruchrate von 5 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren zwei Interimsanalysen (IA) geplant für den Endpunkt Gesamtüberleben. Interimsanalyse IA1: Analyse des Gesamtüberlebens • Anzahl der Todesereignisse: ca. 144 • Zeitpunkt der Analyse: 15. April 2016 Interimsanalyse IA2: Analyse des Gesamtüberlebens • Anzahl der Todesereignisse: ca. 216 • Zeitpunkt der Analyse: 01. August 2016 Ein vorzeitiger Studienabbruch kann aufgrund von Zwecklosigkeit, vorzeitigem Vorteil oder aufgrund der Sicherheit auf Empfehlung des Data Monitoring Committee erfolgen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interaktives Voice Response System (IVRS)/ Interaktives Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Status (stark positiv vs. nicht stark positiv).
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 Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS. Die Wahl der Therapie im Standardtherapie-Arm. (Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab) musste vor der Randomisierung entschieden und dokumentiert werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patienten waren nicht verblindet. c) Die Daten der Bildgebung wurden zentral durch unabhängige Radiologen bewertet, die kein Wissen über die Behandlung oder den PD-L1 Status der Patienten hatten. Der PD-L1-Status wurde bis zum Zeitpunkt der geplanten Wirksamkeitsanalyse auf Patientenebene in der Datenbank gegenüber dem Studienteam des Sponsors maskiert, inklusive des klinischen, statistischen Personals sowie der statistischen Programmierer und der Datenmanager.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitskriterium:** <u>Gesamtüberleben</u> • Analysepopulation: ITT-Population gesamt • Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode. • Behandlungsunterschiede werden über einen Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status bestimmt. • Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie Handling Methode“ stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status. **Sekundäre Wirksamkeitskriterien** <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u> • Analysepopulation: ITT-Population gesamt • Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode. • Behandlungsunterschiede werden über einen Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status bestimmt. • Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie Handling Methode“ stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status. <u>ORR:</u> • Analysepopulation: ITT-Population gesamt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Miettinen und Nurminen Methode mit 95 %-KI mit Strata gewichtet nach Probengröße stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status. <u>Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1 Expression CPS[b] ≥ 1 %:</u> • Analysepopulation: ITT-Population Patienten mit CPS[b] ≥ 1 % • Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode. • Behandlungsunterschiede werden über einen Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV Status und PD-L1-Status bestimmt. • Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie Handling Methode“ stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status. <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei Patienten mit PD-L1 Expression CPS[b] ≥ 1 %:</u> • Analysepopulation: ITT-Population Patienten mit CPS[b] ≥ 1 % • Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode. • Behandlungsunterschiede werden über einen Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV Status und PD-L1-Status bestimmt. • Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie Handling Methode“ stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status. <u>ORR bei Patienten mit PD-L1 Expression CPS[b] ≥ 1 %:</u> • Analysepopulation: ITT-Population Patienten mit ≥ 1 % CPS • Miettinen und Nurminen Methode mit 95 %-KI mit Strata gewichtet nach Probengröße stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status. **Weitere sekundäre Wirksamkeitskriterien:** <u>TTP:</u> • Die supportive TTP-Analyse war kein Bestandteil des Studienberichts. <u>DOR:</u> • Analysepopulation: ITT-Population nur Patienten mit kompletten oder partiellem Ansprechen. • Deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Mediane und -Quartile <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach modifizierten RECIST-Kriterien :</u> • Analysepopulation: ITT-Population gesamt • Behandlungsunterschiede werden über einen Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Status bestimmt. • Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie Handling Methode“ stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status. **Explorative Zielkriterien:** <u>Prädiktive Biomarker:</u> • Analysepopulation: ITT-Population • Deskriptive Statistik <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitsymptomatik: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D</u> • Analysepopulation: FAS-Population (randomisierter Patient, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat und mindestens eine PRO-Beinschätzung abgeschlossen hat. • Longitudinale und deskriptive Analyse <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (PFS2):</u> • Analysepopulation: ITT-Population gesamt • Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode. • Behandlungsunterschiede werden über einen Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status bestimmt. • Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie Handling Methode“ stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status. **Sicherheitszielkriterien:** Tier 1: • Analysepopulation: ASaT-Population (alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation) • Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI und p-Wert • Deskriptive Statistik Tier 2: • Analysepopulation: ASaT-Population • Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI • Deskriptive Statistik Tier 3: • Analysepopulation: ASaT-Population • Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	**Subgruppenanalysen**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium wurden folgende Subgruppen analysiert: • PD-L1-Expression mittels TPS[c] (Nicht stark positiv [TPS < 50 %] vs. Stark positiv [TPS ≥ 50 %] • HPV-Status (Positiv vs. Negativ) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1) • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Therapielinie (Erstlinientherapie vs. Zweitlinientherapie vs. ≥ Drittlinientherapie) • Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) • Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) • Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) • Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig vs. Aktiv) • Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein) • Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes (Methotrexat vs. Docetaxel vs. Cetuximab) **Sensitivitätsanalysen** <u>Gesamtüberleben:</u> Um den Einfluss von Cross-Over zu einer darauffolgenden Immuntherapie zu untersuchen wurden drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. • Sensitivitätsanalyse 1: Patienten mit darauffolgender Immuntherapie zensiert zu Beginn der darauffolgenden Immuntherapie. • Sensitivitätsanalyse 2: Ausschluss der Patienten mit darauffolgender Immuntherapie. • Sensitivitätsanalyse 3: Einschluss der Zeit bis zum Beginn der darauffolgenden Immuntherapie in das Cox-Regressions-Model als eine zeitabhängige Kovariable. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: Zwei Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Zensierungsregeln wurden durchgeführt • Sensitivitätsanalyse 1: Identisch zur primären Analyse mit Ausnahme der Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung, bei der keine Krankheitsprogression vorlag und die Krankheitsprogression oder der Tod nach mehr als einer versäumten Krankheitsbewertung dokumentiert wurde. • Sensitivitätsanalyse 2: Identisch zur primären Analyse mit Ausnahme der Berücksichtigung des Abbruchs der Behandlung oder des Beginns einer neuen Anti-Tumortherapie, je nachdem, was später erfolgt, als ein Krankheitsprogressionsereignis für Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 19.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Pembrolizumab 200 mg:</u> a) n = 247 b) n = 246 c) n = 247 <u>Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab):</u> a) n = 248 b) n = 234 c) n = 248
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Pembrolizumab 200 mg:</u> Studienabbruch (n = 223) Unerwünschtes Ereignis (n = 27) Klinische Progression (n = 36) Komplettes Ansprechen (n = 1) Krankheitsprogression (n = 149) Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) Widerruf der Einwilligung (n = 9) <u>Standardtherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab):</u> Studienabbruch (n = 232) Unerwünschtes Ereignis (n = 27) Klinische Progression (n = 33) Komplettes Ansprechen (n = 0) Krankheitsprogression (n = 138) Entscheidung des Prüfarztes (n = 11) Widerruf der Einwilligung (n = 13)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 17. November 2014 initiiert, die geplante Dauer der Hauptphase war 24 Monate.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.

a: nach CONSORT 2010.

b: Der CPS ist definiert als die Anzahl an PD-L1 gefärbten Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen) geteilt durch die Gesamtanzahl von lebenden Tumorzellen, multipliziert mit 100.

c: Der TPS ist definiert als der prozentuale Anteil von lebenden Tumorzellen, deren Membran teilweise oder komplett gefärbt ist (unabhängig von der Intensität).

d: Die Kreatinin-Clearance sollte nach einem einheitlichen Standard berechnet werden.

e: Das Protokollamendment 040-09 datiert auf den 04. März 2016 wurde nicht an die Studienzentren ausgegeben, da stattdessen ein identisches Amendment nummeriert als 040-10 datiert auf den 10. März 2016 an alle Studienzentren ausgegeben wurde.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ASaT: All Subjects as Treated; AST: Aspartat-Aminotransferase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Duration of Response; ECI: Events of Clinical Interest; 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; HBsAg: Hepatitis B Oberflächenantigen; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HPV: Humane Papillomviren; HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; IHC: Immunhistochemie; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objective Response Rate; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS2: Progression Free Survival 2; PRO: Patient-reported Outcome; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RNA: Ribonucleic Acid; SAP: Statistischer Analyse Plan; SOC: System Organ Class; SmPC: Summary of Product Characteristics; TPS: Tumor Proportion Score; TTP: Time to Progression; ULN: Upper Limit of Normal; vs.: Versus

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

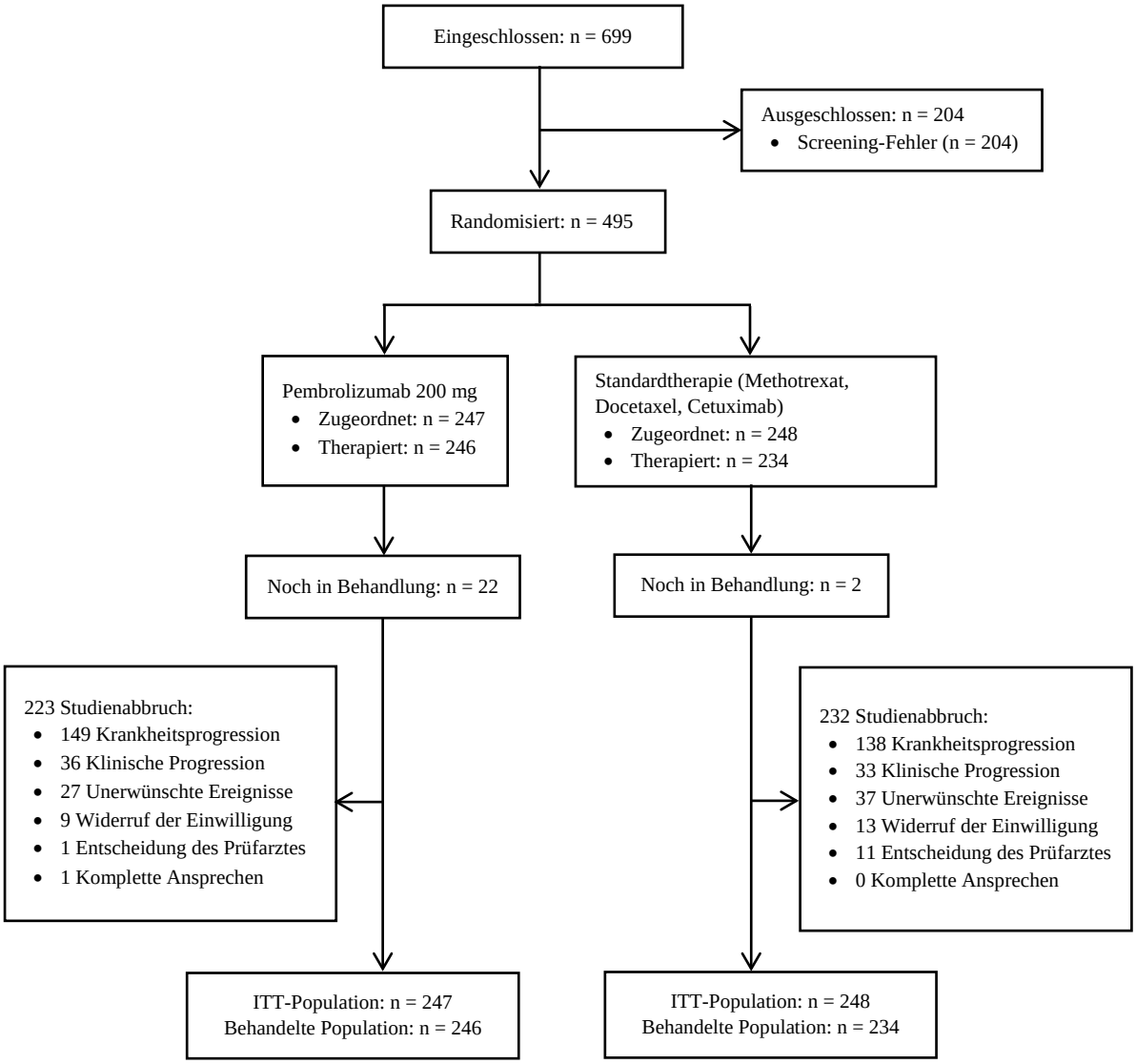


Abbildung 19: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 040

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 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 040

Studie: KEYNOTE 040

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 040 (MK-3475-40): A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. 2017.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Patienten waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Behandelnde Personen waren nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KEYNOTE 040 war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Gesamtüberleben</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 040 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. 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 Punkten lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: <u>Krankheitssymptomatik</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte, wird

trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik als hoch eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 040 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss, da es sich um einen objektiv erhebbaren Endpunkt handelt, der innerhalb der ITT-Population ausgewertet wurde, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik durch den unverblindeten Patienten erfolgte, wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch eingestuft

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

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:

Trotz der Anwendung von geeigneten statistischen Methoden, die die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotential als hoch eingestuft, da es aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise zu informativer Zensierung von Patienten und damit zu Verzerrungen der Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab kam.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Begründung für die Einstufung: