Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
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 ... 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 35
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 ... 41
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte ... 41
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden ... 57
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 82
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 83
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 83
4.3.1.3.1.1 Rezidivfreies Überleben – RCT ... 85
4.3.1.3.1.2 Zeit bis zur ersten Folgetherapie - RCT ... 100

4.3.1.3.1.3 Krankheitssymptomatik – RCT 104
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 147
4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT 172
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 209
4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen 211
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) 215
4.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 221
4.3.3 Weitere Unterlagen 227
4.3.3.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 227
4.3.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 227
4.3.3.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 228
4.3.3.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 228
4.3.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 228
4.3.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 231
4.3.3.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 231
4.3.3.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 231
4.3.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 232
4.3.3.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 232
4.3.3.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 232
4.3.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 233
4.3.3.3 Weitere Untersuchungen 234
4.3.3.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 234
4.3.3.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 234
4.3.3.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 234
4.3.3.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 234
4.3.3.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 235
4.3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 235
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 236
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 236
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 237
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 241
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 241
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 241
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 241
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 242
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 242
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 243
4.7 Referenzliste 244
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 253

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 259
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 262
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 263
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 303
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 317
Anhang 4-G : Zusätzliche Inhalte 338

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 20
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse der KEYNOTE 054 Studie 22
Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 34
Tabelle 4-4: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte 42
Tabelle 4-5: Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 054 60
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 62
Tabelle 4-7: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 054 65
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-14: Charakterisierung der ITT-Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 78
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 83
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben 85
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Rezidivfreien Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017) 87
Tabelle 4-20: Ergebnisse zum Rezidivfreien Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018) 87

Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Rezidivfreies Überleben der Sensitivitätsanalyse 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)..... 90

Tabelle 4-22: Ergebnisse zum Rezidivfreies Überleben der Sensitivitätsanalyse 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)..... 90

Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Rezidivfreies Überleben der Sensitivitätsanalyse 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)..... 93

Tabelle 4-24: Ergebnisse zum Rezidivfreies Überleben der Sensitivitätsanalyse 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)..... 93

Tabelle 4-25: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben getrennt nach den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017) 96

Tabelle 4-26: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben getrennt nach den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018) 96

Tabelle 4-27: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)..... 97

Tabelle 4-28: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)..... 97

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie 100

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018) 101

Tabelle 4-32: Übersicht der Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 054 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018) 102

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik..... 104

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 106

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)..... 107

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)..... 117

Tabelle 4-37: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)..... 120

Tabelle 4-38: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)..... 122

Tabelle 4-39: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 125

Tabelle 4-40: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 127

Tabelle 4-41: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 129

Tabelle 4-42: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 132

Tabelle 4-43: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 135

Tabelle 4-44: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 138

Tabelle 4-45: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 141

Tabelle 4-46: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 144

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 147

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 150

Tabelle 4-50: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 157

Tabelle 4-51: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 159

Tabelle 4-52: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 162

Tabelle 4-53: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) 164

Tabelle 4-54: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) ... 166

Tabelle 4-55: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) ... 169

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse ... 172

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 174

Tabelle 4-58: Übersicht der Beobachtungs- und Behandlungsdauer der ASaT-Population (KEYNOTE 054) ... 175

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) ... 176

Tabelle 4-60: Systematik zur Darstellung der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT ... 181

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) ... 182

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) ... 193

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 – 5) nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) ... 198

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) ... 201

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054) ... 205

Tabelle 4-66: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen ... 211

Tabelle 4-67: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen ... 213

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 215

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 216

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 217

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 218

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-74: Übersicht der Ergebnisse der KEYNOTE 054 Studie 221
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 228
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 229
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 229
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 230
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 230
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 232
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 232
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 233
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 235
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 241
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P054V01MK3475 303
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P054V01MK3475 318
Tabelle 4-87: Detailierte Übersicht der Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 054 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018) 338
Tabelle 4-88: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 054) 343
Tabelle 4-89: Gründe für das Fehlen von Werten der EQ-5D VAS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 054) 347
Tabelle 4-90: Preferred Terms, gegliedert nach Kategorien, für die Zuordnung zu den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 054 351

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Rezidivfreies Überleben als kombinierter Endpunkt der Nutzendimensionen Morbidität und Mortalität [Eigene Darstellung] 49

Abbildung 2: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung] 62

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017) 88

Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018) 89

Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben der Sensitivitätsanalyse 1 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017) 91

Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben der Sensitivitätsanalyse 1 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018) 92

Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben der Sensitivitätsanalyse 2 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017) 94

Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben der Sensitivitätsanalyse 2 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018) 95

Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018) Time to First Subsequent Therapy: Zeit bis zur ersten Folgetherapie 102

Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 108

Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 109

Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 110

Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 111

Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 112

Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 113

Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 114

Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 115

Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 116

Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte der visuellen Analogskala des EQ-5D (KEYNOTE 054) 118

Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 7 Punkte der visuellen Analogskala des EQ-5D (KEYNOTE 054) 119

Abbildung 22: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 121

Abbildung 23: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 124

Abbildung 24: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 126

Abbildung 25: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 128

Abbildung 26: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 131

Abbildung 27: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 134

Abbildung 28: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 137

Abbildung 29: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 140

Abbildung 30: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 143

Abbildung 31: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 054) 146

Abbildung 32: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 151

Abbildung 33: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 152

Abbildung 34: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 153

Abbildung 35: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 154

Abbildung 36: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 155

Abbildung 37: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 156

Abbildung 38: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 158

Abbildung 39: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 161

Abbildung 40: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 163

Abbildung 41: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 165

Abbildung 42: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 168

Abbildung 43: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054) 170

Abbildung 44: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054) 177

Abbildung 45: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054) 178

Abbildung 46: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054)..... 179
Abbildung 47: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen eines unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054) 180
Abbildung 48: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (KEYNOTE 054) 184
Abbildung 49: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Endokrine Erkrankungen (KEYNOTE 054) 186
Abbildung 50: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (KEYNOTE 054) 187
Abbildung 51: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Immunsystems (KEYNOTE 054) 188
Abbildung 52: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (KEYNOTE 054)..... 189
Abbildung 53: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (KEYNOTE 054) 190
Abbildung 54: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (KEYNOTE 054) 191
Abbildung 55: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (KEYNOTE 054)..... 192
Abbildung 56: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (KEYNOTE 054) 195
Abbildung 57: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (KEYNOTE 054) 196
Abbildung 58: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (KEYNOTE 054) 197
Abbildung 59: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (KEYNOTE 054) 200

Abbildung 60: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (KEYNOTE 054)..... 201

Abbildung 61: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (KEYNOTE 054) 203

Abbildung 62: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (KEYNOTE 054)..... 204

Abbildung 63: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelte unerwünschte Ereignisses (KEYNOTE 054) 206

Abbildung 64: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (KEYNOTE 054) 207

Abbildung 65: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054) 208

Abbildung 66: Flow-Chart für die Studie P054V01MK3475..... 316

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AEOSI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
(a)PTT	(Aktivierte) Partielle Thromboplastinzeit
ASaT	All Subjects as Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BRAF	Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis Free Survival)
ECI	Events of Clinical Interest
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30)

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EuroQoL-5 Dimensions)
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EQ-5D
EQ-5D-3L	EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
INR	International Normalized Ratio
IRC	Unabhängiges Review Komitee (Independent Review Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LN	Lymphknoten (Lymph Node)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PRFS2	Fortschreiten der Krebserkrankung nach Rezidiv oder erneutes Rezidiv (Progression/Recurrence-Free Survival 2)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)

Abkürzung	Bedeutung
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
Q3W	Alle drei Wochen
PT	Preferred Term
PT	Prothrombinzeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RFS	Rezidivfreies Überleben (Recurrence Free Survival)
s. c.	Subkutan (Sub cutaneous)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Classes)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
TTE	Time to Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal)
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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 der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

Die Bewertung erfolgt auf Basis randomisierter kontrollierter Studien und anhand der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt beobachtendes Abwarten für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A).

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch weitergehend erläutert, dass im Rahmen einer klinischen Studie die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens als Placebo-Gabe möglich ist. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt (1).

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 Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im International Clinical Trials Registry Platform Search (ICTRP-) Portal durchgeführt. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 054 identifiziert werden.

Bei der KEYNOTE 054-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte und multizentrische Phase-III-Studie. Primäre Ziele der Studie waren zum einen, zu untersuchen, ob die post-operative adjuvante Therapie mit Pembrolizumab das Rezidivfreie Überleben verlängert und zum anderen, ob mögliche Subgruppeneffekte insbesondere bezüglich des Rezidivfreien Überlebens abhängig vom Biomarkerstatus des Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) bestanden.

Die Studie KEYNOTE 054 gliedert sich in zwei Teile. Teil I der Studie untersucht die adjuvante Behandlung nach vollständiger Resektion. Teil II der Studie beginnt nach einem Behandlungswechsel oder einer erneuten Behandlung mit Pembrolizumab. So war es für Patienten im Placebo-Arm unter gewissen Voraussetzungen möglich, nach dem Auftreten eines

Rezidivs in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln (Crossover). Patienten, welche bereits im Teil I mit Pembrolizumab behandelt wurden, konnten unter gewissen Voraussetzungen nach dem Auftreten eines Rezidivs eine erneute Pembrolizumab-Behandlung erhalten (Rechallenge).

Neben dem Rezidivfreien Überleben (RFS), dem primären Endpunkt der Studie, stehen noch weitere 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 054 liegen Auswertungen zu folgendem Datenschnitt vor:

Datenschnitt vom 02.10.2017 (Primärer Datenschnitt)

Hierbei handelt es sich um den primären Datenschnitt, welcher als Basis für die Beantragung der Zulassung bei der europäischen Zulassungsbehörde verwendet wurde.

Datenschnitt vom 02.05.2018 (EMA-Datenschnitt)

Auf Nachfrage der europäischen Zulassungsbehörde wurde ein zweiter Datenschnitt durchgeführt. Primäres Ziel des Datenschnitts war die Robustheit der ersten RFS-Analyse vom 02.10.2017 zu zeigen.

Als weitere, zukünftige Datenschnitte sind die finale Auswertung zum Fernmetastasenfreien Überleben (DMFS) nach 423 Ereignissen und die finale Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) nach 380 Ereignissen geplant. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts vom 02.10 2017 sind 263 DMFS-Ereignisse und 60 Todesfälle eingetreten.

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 054 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Placebo im Kontrollarm vollständig abgebildet wird, kann die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung, bei denen nach vollständiger Resektion eine adjuvante Behandlung angezeigt ist	Patienten unter 18 Jahren Patienten in einem anderen Tumorstadium Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung Patienten, bei denen keine adjuvante Behandlung angezeigt ist Andere Erkrankungen oder Gesunde
Prüfintervention	Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (2, 3)	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
Vergleichsintervention	Placebo Beobachtendes Abwarten	Andere Therapien
Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studiendauer	Keine Einschränkungen	
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen

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.

Bei der in der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab eingeschlossenen Studie KEYNOTE 054 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT). Dies entspricht damit dem Evidenzgrad Ib der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weist die Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Es erfolgte eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse für die in Abschnitt 4.2.5.2.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte. Als Datengrundlage dienten insbesondere der Studienbericht samt Appendizes sowie weitere Analysen, die post hoc für das vorliegende Nutzendossier durchgeführt wurden.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren wurden ergänzend zu den Ergebnissen der gesamten Studie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (American Joint Committee on Cancer [AJCC] 2010), geografischer Region, PD-L1-Status, Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf (BRAF)-Mutation, Anzahl der beteiligten Lymphknoten, Art der Lymphknotenbeteiligung, Ulzeration und Tumordicke nach Breslow dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der doppelblinden, placebo-kontrollierten, randomisierten und multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 054 im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (operationalisiert als Placebo-Gabe) untersucht. Primäre Ziele der Studie KEYNOTE 054 waren zum einen, zu untersuchen, ob die post-operative adjuvante Therapie mit Pembrolizumab das Rezidivfreie Überleben verlängert und zum anderen, ob mögliche Subgruppeneffekte insbesondere bezüglich des Rezidivfreien Überlebens abhängig vom Biomarkerstatus PD-L1 bestanden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 054 zusammengefasst:

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse der KEYNOTE 054 Studie

Studie: KEYNOTE 054	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[h] [95 %-KI]	p-Wert[h,i]
Morbidität								
Rezidivfreies Überleben (RFS)[a]	514[c]	135 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	505[c]	216 (42,8)	20,4 [16,2; -]	0,57 [0,43; 0,74][g]	< 0,001
Rezidivfreies Überleben (RFS)[b]	514[c]	158 (30,7)	Nicht erreicht [-; -]	505[c]	246 (48,7)	21,7 [17,1; -]	0,56 [0,44; 0,72][g]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)[b]	514[c]	107 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	505[c]	220 (43,6)	Nicht erreicht [21,8; -]	0,40 [0,32; 0,51]	< 0,001
Krankheitssymptomatik								
Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung[a]	490[d]	192 (39,2)	Nicht erreicht [15,8; -]	483[d]	171 (35,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,84; 1,27]	0,766
Übelkeit und Erbrechen[a]	490[d]	55 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	483[d]	56 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,61; 1,29]	0,549
Schmerzen[a]	490[d]	103 (21,0)	Nicht erreicht [-; -]	484[d]	107 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	0.86 [0,66; 1,13]	0,293
Dyspnoe[a]	490[d]	74 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	482[d]	64 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,76; 1,48]	0,735
Schlaflosigkeit[a]	490[d]	101 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	481[d]	93 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,74; 1,31]	0,928
Appetitverlust[a]	490[d]	53 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	483[d]	47 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,72; 1,58]	0,741
Verstopfung[a]	489[d]	50 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	483[d]	45 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,68; 1,53]	0,918
Diarrhö[a]	489[d]	59 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	479[d]	64 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,58; 1,18]	0,289

Studie: KEYNOTE 054	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[h] [95 %-KI]	p-Wert[h,i]
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS								
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte)[a]	481[d]	110 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	471[d]	85 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,92; 1,61]	0,177
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte)[a]	481[d]	133 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	471[d]	107 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,91; 1,51]	0,223
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus[a]	488[d]	129 (26,4)	Nicht erreicht [-; -]	481[d]	98 (20,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,95; 1,61]	0,114
Körperliche Funktion[a]	490[d]	62 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	483[d]	56 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,70; 1,45]	0,948
Rollenfunktion[a]	489[d]	99 (20,2)	Nicht erreicht [21,0; -]	483[d]	89 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,76; 1,36]	0,904
Emotionale Funktion[a]	489[d]	78 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	481[d]	75 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,67; 1,27]	0,630
Kognitive Funktion[a]	489[d]	124 (25,4)	Nicht erreicht [-; -]	481[d]	109 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,83; 1,38]	0,607
Soziale Funktion[a]	489[d]	82 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	480[d]	74 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,74; 1,39]	0,915
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse gesamt[a,j]	509[e]	475 (93,3)	0,7 [0,7; 0,8]	502[e]	453 (90,2)	0,8 [0,7; 0,9]	1,17 [1,03; 1,34]	0,015
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[a]	509[e]	128 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	502[e]	82 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [1,18; 2,06]	0,002
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)[a]	509[e]	158 (31,0)	Nicht erreicht [14,0; -]	502[e]	96 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [1,29; 2,14]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen[a]	509[e]	70 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	502[e]	18 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,78 [2,25; 6,34]	< 0,001
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt[a]	509[e]	173 (34,0)	Nicht erreicht [13,9; -]	502[e]	38 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,15 [3,63; 7,32]	< 0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse[a]	509[e]	42 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	502[e]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	14,00 [4,34; 45,15]	< 0,001
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)[a]	509[e]	36 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	502[e]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	11,74 [3,62; 38,12]	< 0,001

Studie: KEYNOTE 054	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[h] [95 %-KI]	p-Wert[h,i]

a: Datenschnitt: 02.10.2017

b: Datenschnitt: 02.05.2018

c: Anzahl der Patienten: Intention To Treat (ITT)

d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)

e: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT)

f: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

g: 98,4 %-KI

h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate; bei Morbidität, Krankheitssymtomatik und Gesundheitsbezogener Lebensqualität stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1 – 3 Lymphknoten, IIIC ≥ 4 Lymphknoten)

i: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

j: Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen der Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organization for Research and Cancer; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; RFS: Rezidivfreies Überleben; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Rezidivfreies Überleben

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 054 war das Rezidivfreie Überleben. Bezogen auf den Datenschnitt vom 02.10.2017 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (Hazard Ratio [HR]: 0,57; 98,4 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,43; 0,74]; p < 0,001). Dies entspricht einer erheblichen Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs für Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm um 43 %. Der zusätzlich durchgeführte Datenschnitt auf Nachfrage der EMA vom 02.05.2018 konnte das Ergebnis des ersten Datenschnitts bestätigen (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; p < 0,001).

Zur weiteren Überprüfung der Robustheit der Hauptanalyse zum Rezidivfreien Überleben wurden für die beiden Datenschnitte, jeweils zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die beide ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse zeigten:

Datenschnitt vom 02.10.2017:

- Sensitivitätsanalyse 1: (HR: 0,57; 98,4 %-KI: [0,43; 0,74]; p < 0,001)
- Sensitivitätsanalyse 2: (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,43; 0,73]; p < 0,001)

Datenschnitt vom 02.05.2018:

- Sensitivitätsanalyse 1: (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; p < 0,001)
- Sensitivitätsanalyse 2: (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,71]; p < 0,001)

In den Subgruppenanalysen zum Rezidivfreien Überleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Krankheitsstadien (AJCC 2010), hinsichtlich des PD-L1-Status und hinsichtlich geografischer Region. Auch in den weiteren analysierten Subgruppen zeigten sich keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,32; 0,51]; $p < 0,001$).

Krankheitssymptomatik

Für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik zeigte sich in keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm:

- Erschöpfung: (HR: 1,03; 95 %-KI: [0,84; 1,27]; p = 0,766)
- Übelkeit und Erbrechen: (HR: 0,89; 95 %-KI: [0,61; 1,29]; p = 0,549)
- Schmerzen: (HR: 0,86; 95 %-KI: [0,66; 1,13]; p = 0,293)
- Atemnot: (HR: 1,06; 95 %-KI: [0,76; 1,48]; p = 0,735)
- Schlaflosigkeit: (HR: 0,99; 95 %-KI: [0,74; 1,31]; p = 0,928)
- Appetitverlust: (HR: 1,07; 95 %-KI: [0,72; 1,58]; p = 0,741)
- Verstopfung: (HR: 1,02; 95 %-KI: [0,68; 1,53]; p = 0,918)
- Diarrhö: (HR: 0,83; 95 %-KI: [0,58; 1,18]; p = 0,289)

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. 7 Punkte der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm:

- Verschlechterung um 10 Punkte: (HR: 1,22; 95 %-KI: [0,92; 1,61]; p = 0,177)
- Verschlechterung um 7 Punkte: (HR: 1,17; 95 %-KI: [0,91; 1,51]; p = 0,223)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich weder beim globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch

signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm:

- Globaler Gesundheitsstatus: (HR: 1,24; 95 %-KI: [0,95; 1,61]; p = 0,114)
- Körperliche Funktion: (HR: 1,01; 95 %-KI: [0,70; 1,45]; p = 0,948)
- Rollenfunktion: (HR: 1,02; 95 %-KI: [0,76; 1,36]; p = 0,904)
- Emotionale Funktion: (HR: 0,92; 95 %-KI: [0,67; 1,27]; p = 0,630)
- Kognitive Funktion: (HR: 1,07; 95 %-KI: [0,83; 1,38]; p = 0,607)
- Soziale Funktion: (HR: 1,02; 95 %-KI: [0,74; 1,39]; p = 0,915)

Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (UE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei:

- UE gesamt: (HR: 1,17; 95 %-KI: [1,03; 1,34]; p = 0,015)
- SUE: (HR: 1,56; 95 %-KI: [1,18; 2,06]; p = 0,002)
- Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 5): (HR: 1,66; 95 %-KI: [1,29; 2,14]; p < 0,001)
- Therapieabbrüche wegen eines UE: (HR: 3,78; 95 %-KI: [2,25; 6,34]; p < 0,001)

Zusätzlich erfolgte für Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE gesamt), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere unerwünschte Ereignisse (Schwere UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3 – 5) und für Therapieabbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses eine Aufschlüsselung nach Systemorganklassen (SOC). Bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Des Weiteren zeigte sich bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den SOC Endokrine Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen des Immunsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 – 5) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den Therapieabbrüchen wegen eines unerwünschten Ereignisses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, [AEOSI]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR: 5,15; 95 %-KI: [3,63; 7,32]; $p < 0,001$), bei den Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 14,00; 95 %-KI: [4,34; 45,15]; $p < 0,001$) und bei den Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 11,74; 95 %-KI: [3,62; 38,12]; $p < 0,001$).

Die am häufigsten beobachteten Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gesamt, gegliedert nach Preferred Terms (PT; ≥ 10 Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm) sind:

- Hypothyreose
  75 Patienten (14,7 %) im Pembrolizumab-Arm; 14 Patienten (2,8 %) im Placebo-Arm

- Hyperthyroidismus
  53 Patienten (10,4 %) im Pembrolizumab-Arm; 6 Patienten (1,2 %) im Placebo-Arm

- Pneumonitis
  16 Patienten (3,1 %) im Pembrolizumab-Arm; 3 Patienten (0,6 %) im Placebo-Arm

- Thyroiditis
  12 Patienten (2,4 %) im Pembrolizumab-Arm; 0 Patienten (0,0 %) im Placebo-Arm

- Kolitis
  13 Patienten (2,6 %) im Pembrolizumab-Arm; 2 Patienten (0,4 %) im Placebo-Arm

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen in Bezug auf die Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse wie folgt:

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität wurde vorrangig anhand des Endpunkts Rezidivfreies Überleben bewertet, da die Vermeidung des Auftretens eines Rezidivs dem primären Behandlungsziel in der adjuvanten Behandlung des Melanoms entspricht. Zusätzlich werden in der Kategorie Morbidität die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie, die Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö des EORTC QLQ-C30 und die visuelle Analogskala des EQ-5D betrachtet.

Für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 054 zeigte sich bezogen auf den Datenschnitt vom 02.10.2017 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo (HR: 0,57; 98,4 %-KI: [0,43; 0,74]; $p < 0,001$). Dies entspricht einer erheblichen Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs unter Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten um 43 %. Der zusätzlich durchgeführte Datenschnitt auf Nachfrage der EMA vom 02.05.2018 konnte das Ergebnis des ersten Datenschnitts bestätigen (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; $p < 0,001$).

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,32; 0,51]; $p < 0,001$).

Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer UE-Raten keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik hat.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Dieser ergibt sich vor allem durch die erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs und damit letztlich durch eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Für die Kategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 bewertet.

In allen Endunkten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Analog zur Krankheitsymptomatik wirken sich die höheren UE-Raten nicht auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus.

Auch wenn in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen ist, kann die Tatsache, dass im kurativen Setting, während der adjuvanten Behandlung des Melanoms, die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo über die Zeit erhalten bleibt, als Erfolg angesehen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt zeigten sich bei den Schwerwiegenden UE, bei den Schweren UE (CTCAE Grad 3 – 5) und bei den Therapieabbrüchen wegen eines UE signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

- Schwerwiegende UE: (HR: 1,56; 95 %-KI: [1,18; 2,06]; p = 0,002)
- Schwere UE (CTCAE Grad 3 - 5): (HR: 1,66; 95 %-KI: [1,29; 2,14]; p < 0,001)
- Therapieabbruch wegen eines UE: (HR: 3,78; 95 %-KI: [2,25; 6,34]; p < 0,001)

Bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR: 5,15; 95 %-KI: [3,63; 7,32]; p < 0,001), bei den Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 14,00; 95 %-KI: [4,34; 45,15]; p < 0,001) und bei den Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 11,74; 95 %-KI: [3,62; 38,12]; p < 0,001). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse entsprechen hierbei allerdings einer Teilmenge der Unerwünschten Ereignisse. Somit schlagen sich die negativen Effekte bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen auf das Gesamtniveau durch. Bei der Ableitung des Zusatznutzens sollte dieser Aspekt mitberücksichtigt werden. Des Weiteren konnte in einer Untersuchung von Kilbridge et al. gezeigt werden, dass Melanom-Patienten im adjuvanten Setting bereit sind, Nebenwirkungen einer Interferonbehandlung in Kauf zu nehmen, um eine mögliche Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) zu erzielen (4). Eine Studie von Kähler et al. konnte diese Ergebnisse bezogen auf den deutschen Versorgungskontext bestätigen (5).

Insgesamt ergibt sich für die Kategorie Unerwünschte Ereignisse somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 054 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnisssicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 054 lässt sich somit ein **Hinweis für einen Zusatznutzen** ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie als Placebo-Gabe operationalisiert) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs und damit letztlich eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit.

Wie bei einer placebo-kontrollierten Studie zu erwarten zeigten sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen waren vom Grad 1 und 2. Zudem konnten bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen keine neuen indikationsspezifischen Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse unter Pembrolizumab festgestellt werden. Auch klangen die meisten der Nebenwirkungen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung wieder ab und waren daher gut zu behandeln.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Kranheitssymptomatik ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist anzunehmen, dass die erhöhten UE-Raten die Krankheitssymptomatik und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht beeinflussen.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein zu bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven zwar von einer höheren UE–Rate begleitet, jedoch wird die Vermeidung eines Rezidivs als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms. Zudem ergaben sich trotz höherer UE-Raten keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die UE nicht herabgestuft werden sollte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen durch eine Pembrolizumab-Behandlung zum einen von der erheblichen Wirksamkeit von Pembrolizumab profitieren, zum anderen aber keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie im Vergleich zur zVT bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

Patientenpopulation, Intervention und zVT werden im Folgenden näher erläutert, ebenso die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und die vorgelegten Studientypen.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die zuvor genannte Patientenpopulation.

Intervention

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen 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 Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (2, 3).

Vergleichstherapie

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt beobachtendes Abwarten für die unter Kodierung A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A).

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch weitergehend erläutert, dass im Rahmen einer klinischen Studie die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens als Placebo-Gabe möglich ist. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt (1).

Endpunkte

Die Bewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand der folgenden Endpunktkategorien:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird nach Studien von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen mit der Vergleichstherapie Placebo oder beobachtendem Abwarten gesucht. Um die in Abschnitt 4.2.1 benannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl an klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlussgründe definiert und in Tabelle 4-3 abgebildet.

Bei der Patientenpopulation handelt es sich um erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion.

Die Prüfintervention ist eine Therapie mit Pembrolizumab als Monotherapie. Pembrolizumab muss dabei gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden (2, 3).

Die Vergleichsintervention ist Placebo oder beobachtendes Abwarten. MSD folgt damit der Entscheidung des G-BA, der beobachtendes Abwarten als zVT benanntet und bestätigte, dass dieses über Placebo operationalisiert werden kann (siehe auch Abschnitt 3.1 im Modul 3A) (1). Es werden randomisierte kontrollierte Studien, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV berichten, eingeschlossen. Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden kann Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung, bei denen nach vollständiger Resektion eine adjuvante Behandlung angezeigt ist	Patienten unter 18 Jahren Patienten in einem anderen Tumorstadium Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung Patienten, bei denen keine adjuvante Behandlung angezeigt ist Andere Erkrankungen oder Gesunde
Prüfintervention	Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (2, 3)	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
Vergleichsintervention	Placebo Beobachtendes Abwarten	Andere Therapien
Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studiendauer	Keine Einschränkungen	
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen

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 4.3.3, 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 4.3.3.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.3.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.3.3) 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
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (randomisierte kontrollierte Studie) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (6). 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 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 4.3.3.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.3.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.3.3) 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 erfolgt in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP-Portal 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 sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B 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 bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung

des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

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 4.3.3, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien

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

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

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. Als primäre Informationsquelle werden Studienberichte/-protokolle herangezogen. Es erfolgt ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Studienregistereinträge, Publikationen). Bei Diskrepanzen zwischen den Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.3 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)

[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.

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 KEYNOTE 054 wird anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Region, Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation nach AJCC 2010, PD-L1-Status, BRAF-Mutation, Anzahl der beteiligten Lymphknoten, Art der Lymphknotenbeteiligung, Ulzeration, Tumordicke nach Breslow, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus, kutanes Melanom, Lokalisation des Melanoms, Art der Resektion und Zeit bis zur ersten Studienmedikation nach der Resektion.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen (7, 8).

Die folgende Tabelle 4-4 zeigt in einer Übersicht die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab herangezogen wurden, sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorien	Patientenrelevante Endpunkte
Morbidität	• Rezidivfreies Überleben • Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 • Visuelle Analogskala des EQ-5D • Zeit bis zu ersten Folgetherapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 • Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
Unerwünschte Ereignisse	• UE • SUE • Schwere UE CTCAE-Grad 3 – 5 • Therapieabbrüche wegen eines UE • AEOSI
AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache, wird in der Onkologie als einer der zentralen Endpunkte angesehen und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt. Durch die eindeutige Definition und objektive Erhebung sowie die implizierte Risiko-/Nutzen-Abwägung dieses Endpunkts zählt das Gesamtüberleben zu den harten Endpunkten und wird sowohl von der europäischen und der amerikanischen Zulassungsbehörde als auch vom IQWiG als zuverlässiger Endpunkt anerkannt. Da bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen in der Regel die Verlängerung des Überlebens des Patienten ein herausragendes Therapieziel darstellt, wird dessen Erhebung als primärer oder sekundärer Endpunkt in onkologischen Studien grundsätzlich empfohlen (9-11).

Allerding könnten sich mit der Fokusierung auf das Gesamtüberleben als Endpunkt im Rahmen einer Nutzenbewertung folgende Probleme ergeben: für die Bestimmung des Gesamtüberlebens sind relativ lange Nachbeobachtungszeiten nötig, vor allem bei Erkrankungen mit niedriger Mortalität, wo dieser Endpunkt unter Umständen erst nach vielen Jahren erreicht wird. Dies macht das Gesamtüberleben als Endpunkt besonders anfällig gegenüber Verzerrungsaspekten, die sich durch weitere Ereignisse und Einflussfaktoren, z. B andere Erkrankungen des Patienten oder nicht krebsbedingte Todesfälle ergeben (9, 12, 13). Ein weiterer Verzerrungsaspekt ergibt sich aus der Tatsache, dass die Patienten häufig vor dem Tod einen Krankheitsprogress oder ein Rezidiv erleiden. In diesem Fall können die Patienten oftmals entweder innerhalb der Studie

in den jeweils anderen Arm wechseln, beispielsweise vom Placebo- in den Verum-Arm, oder eine weitere Therapie (Postprogressionstherapie) erhalten. Nachfolgende Therapien können wiederum den Endpunkt Gesamtüberleben durch weitere Ereignisse substanziell beeinflussen (14-16). Insgesamt lässt sich feststellen, dass bei der Verwendung des Gesamtüberlebens zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Therapie die eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation durch den unbestimmten Einfluss verschiedener Faktoren erschwert und die Aussagekraft des Gesamtüberlebens – insbesondere in adjuvanten Studien – unklar ist, da ein isolierter Effekt der adjuvanten Intervention schwer zu messen ist. Ein weiterer Nachteil langer Nachbeobachtungszeiten, der sich aus der späten Verfügbarkeit von Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt, ist die daraus resultierende Verlängerung der klinischen Studie und die entsprechende Verzögerung der Zulassung des jeweiligen Wirkstoffes. Dadurch steht den Patienten der Wirkstoff, welcher unter Umständen die einzige Behandlungsoption für diese darstellt, erst später zur Verfügung.

In der adjuvanten Therapiesituation wird grundsätzlich auch die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben als relevant angesehen. Als primärer Endpunkt ist dieser jedoch vor allem bei sehr kurz verlaufender Erkrankung nach dem Rezidiv/der Metastasierung geeignet, daher ist die Erhebung des Gesamtüberlebens als primärerer Endpunkt in diesem Setting nicht immer anwendbar. Aus diesem Grund werden bei Studien mit adjuvanter Behandlung vor allem das unter einer bestimmten Therapie seltenere Auftreten von Krankheitsrezidiven, gemessen als Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) sowie die Erhebung des rezidivfreien Überlebens als Nutzen für die Patienten angesehen (12). In der KEYNOTE 054 Studie wurde daher RFS als primärer Endpunkt und das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben (17, 18).

Morbidität

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Rezidive können in klinischen Studien über den Endpunkt Rezidivfreies Überleben abgebildet werden. Das Rezidivfreie Überleben wurde in der KEYNOTE 054 Studie als der Zeitraum ab der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung (in Form von lokalen Rezidiven, regionären Rezidiven oder Fernmetastasen) oder bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Rezidive wurden über klinische bzw. bildgebende Verfahren erfasst und histologisch bestätigt (sofern dies möglich war) (17, 18). Bei diesen Verfahren handelt es sich zwar um eine Messgröße, die nicht immer etwas abbildet, das durch den Patienten selbst unmittelbar spürbar ist, jedoch kann der Aspekt der Patientenrelevanz nicht pauschal alleine daran festgemacht werden. Dies zeigt sich am Beispiel von Ipilimumab, das als adjuvante Therapie einen signifikant besseren Effekt auf das Überleben von Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen erzielte (19).

Gerade bei Erkrankungen mit einem hohen Rezidivrisiko ist das Vermeiden von Rezidiven von großer Bedeutung. Im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (adjuvante Behandlung von Brustkrebs) wurde vom G-BA die Relevanz von Rezidiven für Patienten, die in der adjuvanten Situation mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, explizit bestätigt. Das Auftreten eines Rezidivs zeigt nämlich, dass der Versuch der

Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war (20). Das maligne Melanom der Haut ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate (21). Patienten gelten zwar nach einer kompletten Resektion des Tumors zunächst als geheilt, jedoch besteht bei Melanom-Patienten ein hohes Rückfallrisiko. Die Auswertung von 33.384 Melanom-Patienten aus dem Zentralregister für Maligne Melanome in Deutschland (1976–2007) verdeutlichte die hohe Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden. In 15,3 % der Fälle (Stadium I – III) trat nach Resektion der Tumoranteile ein Rezidiv auf, die mediane rezidivfreie Zeit betrug dabei 44 Monate. In der für das vorliegende Dossier relevanten Zielgruppe – Patienten im Stadium III – war das Risiko besonders hoch: bei 51 % der Patienten kam es zu Rezidiven (22). Auch internationale Daten bestätigen dies: in einer US-amerikanischen Studie trat bei 54 % der Patienten im Stadium III (nach Resektion des Tumors) ein Rezidiv auf (23). Eggermont et al. zeigten, dass nach vier Jahren weniger als 40 % der Patienten im Stadium III noch rezidivfrei waren. Auch bei einer Interferontherapie im Anschluss an die erfolgreiche Operation des Tumors waren nach vier Jahren nur 45 % der Patienten ohne Rezidiv (24).

Eine Melanom-Erkrankung und das hohe Rezidivrisiko stellen eine enorme psychische Belastung für die Patienten dar. Selbst nach einer erfolgreichen Entfernung des Primärtumors – welche durchaus bereits mit sichtbaren Defekten einhergehen kann, die den Patienten möglicherweise ebenfalls belasten – muss der Patient jederzeit mit einem Rezidiv rechnen. Eine Melanom-Erkrankung führt bei ca. einem Drittel der Melanom-Patienten zu klinisch relevantem Distress, hierzu zählen insbesondere Angstsymptome. In der Regel haben onkologische Patienten große Ängste im Hinblick auf einen Progress, Metastasen oder ein Rezidiv. Diese sogenannte Progredienzangst nimmt einen hohen Stellenwert ein, gerade bei Patienten, die sich eigentlich durch die operative Entfernung des Primärtumors in Remission befinden und hoffen, die Erkrankung überstanden zu haben. Bei Melanom-Patienten kann außerdem das bekannte Risiko durch Ultraviolett (UV)-Strahlung den Alltag der Patienten deutlich beeinflussen und zu einer weiteren psychischen Belastung führen (25-28). Dieser Zustand kann auch bei als „geheilt“ geltenden Patienten über Jahre bis Jahrzehnte anhalten, da es selbst bei Patienten, die länger als zehn Jahre rezidivfrei geblieben sind zu einem Wiederauftreten der Erkrankung kommen kann (29).

Kommt es bei Melanom-Patienten zu einem Rezidiv, so hängt die Prognose für den Patienten entscheidend von dessen Lokalisation und Resezierbarkeit ab. Während die Prognose bei resezierbaren Rezidiven relativ gut ist, nimmt sie bei einem nicht resezierbaren Rezidiv deutlich ab (30). Eine Untersuchung zur Prognose von rezidivierten Melanom-Patienten im Stadium III zeigte eine Wahrscheinlichkeit von 60 % nach drei Jahren noch am Leben zu sein, wenn die Rezidive frühzeitig erkannt worden sind und resezierbar waren, bei nicht resezierbaren Rezidiven war die Wahrscheinlichkeit nur 18 % (31). Für Patienten mit lokalen Rezidiven auf der Haut wurde ein medianes Überleben von 72 Monaten nach Auftreten des Rezidivs beschrieben; traten die Rezidive auf der Haut in größerer Entfernung vom ursprünglichen Tumor bzw. in den Lymphknoten auf, so betrug das mediane Überleben noch 37 Monate. Patienten mit Rezidiven in der Lunge hatten ein mittleres Überleben von 12 Monaten, Patienten mit anderen Fernmetastasen nur noch fünf Monate (32). Durch neue systemische

Therapieansätze ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Überlebenszeiten in Zukunft verlängern werden (33).

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass im Versorgungsalltag nicht nur die Frage, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch der Zeitpunkt, wann das Rezidiv auftritt, für die Patienten von großer Bedeutung ist. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Pertuzumab (adjuvante Behandlung von Brustkrebs) wurde dies sowohl von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) als auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bestätigt (34). Auch der G-BA berücksichtigte in seinem Beschluss zu diesem Verfahren vom 20.12.2018 die Zeitpunkte der Rezidiv-Ereignisse und schloss den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt in die Bewertung ein (20). Da die Patienten nur solange gesund sind, bis sie ein Rezidiv erleiden und ab dem Zeitpunkt der Rezidiv-Diagnose häufig lebenslang belastende Therapien über sich ergehen lassen müssen, ist das Ziel einer adjuvanten Behandlung, Rezidive komplett oder so lange wie möglich zu vermeiden und das krankheitsfreie Überleben zu verbessern.

Des Weiteren lässt sich nicht vorhersagen, ob und wann ein Patient ein Rezidiv erleidet, daher erachtet die Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS) im Rahmen des oben genannten Nutzenbewertungsverfahrens die Verwendung von Time to Event-Analysen anstelle von Rezidivraten als plausibel an (34). Auch bei einer Melanom-Erkrankung lässt sich nicht sagen, ob und wann der Patient ein Rezidiv erleidet. Zwar zeigten Untersuchungen zum Auftreten von Rezidiven bei Melanom-Patienten in den Stadien I – III, dass ca. 80 % der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach der Primärdiagnose auftraten, jedoch bleibt ein Rezidivrisiko auch nach dieser Zeit weiterhin bestehen (21). Die Wahrscheinlichkeit, zehn Jahre nach der Erstdiagnose ein Rezidiv zu erleiden, wird mit 0,41 – 6,4 % angegeben (29). Es gibt Hinweise darauf, dass diese so genannten Spätrezidive prognostisch günstiger für die Patienten sind als frühe Rezidive (35, 36).

Zudem ist aus statistischer Perspektive eine Time to Event-Analyse einer Betrachtung von binären Effektmaßen, wie beispielsweise dem Relativen Risiko für eine sachgerechte Betrachtung des Auftretens von Rezidiven, aus folgenden Gründen vorzuziehen:

- Die Fallzahlberechnung im Rahmen einer klinischen Studie basiert auf dem primären Endpunkt, welcher in den meisten onkologischen Studien eine Time to Event-Analyse darstellt.

- Auch bietet eine Time to Event-Analyse den Vorteil, dass in die Berechnung neben dem Ereignis „Auftreten eines Rezidivs“ auch die Zeit bis dieses auftritt mit eingeht und somit zusätzliche Informationen beinhaltet.

- In einer Time to Event-Analyse werden Patienten, welche noch kein Event hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Diese Information geht bei der Betrachtung von Anteilswerten verloren. So würde bei der Betrachtung der Anteile der Informationsgehalt eines Patienten, welcher 18 Monate beobachtet wird und kein Event

hat gleichgesetzt werden mit dem Informationsgehalt eines Patienten welcher erst seit zwei Monaten beobachtet wird und kein Event hat, da bei der Betrachtung von Anteilen die zusätzliche Information der Zensierungszeit fehlt.

- Statistische Auswertungen für Nutzenbewertungen basieren häufig auf Iterimanalysen. Diese setzen jedoch keine feste Follow-up-Zeit für jeden einzelnen Patienten voraus, sondern finden eventgetrieben statt.

Aus den oben genannten Gründen ist die Verlängerung des Rezidivfreien Überlebens unter der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab für Melanom-Patienten als klinisch relevant anzusehen und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Time to Event-Analyse dargestellt.

Lokale Rezidive

Unter lokalen Rezidiven wird ein Wiederauftreten der Erkrankung im Umkreis des ursprünglichen Melanoms bezeichnet. Dieser Begriff wird jedoch in der Literatur relativ unscharf verwendet. Echte Lokalrezidive treten an derselben Stelle wie der ursprüngliche Tumor auf und entstehen durch dessen unvollständige Entfernung, was jedoch selten vorkommt, da meist vorsorglich nachexzidiert wird (37). Häufig werden aber auch In-transit- und Satelliten-Metastasen dazu gezählt, welche streng genommen aber zu den Metastasen der lymphogenen Ausbreitung zählen. Die Verwendung des Begriffes *lokales Rezidiv* dient als Abgrenzung zu Rezidiven in den regionären Lymphknoten und zu Fernmetastasen. Genauere Analysen zum lokalen Wiederauftreten der Erkrankung bei Melanom-Patienten in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielgruppe – Patienten im Stadium III – wurden von Romano et al. durchgeführt. Die Untersuchung von 340 rezidivierten Patienten ergab, dass in 28 % der Fälle sogenannte lokale/In-transit Rezidive auftraten (30).

Auch lokale Rezidive ohne Metastasierung können eine große Belastung für die Patienten darstellen. Wie bereits bei der Primärerkrankung muss dann erneut eine chirurgische Exzision des Tumors durchgeführt werden, wobei es unter Umständen zu größeren, sichtbaren Gewebedefekten kommen kann (21). Entstehen durch eine Operation große Läsionen, können möglicherweise sogar weitere chirurgische Eingriffe wie z. B. Hauttransplantationen nötig sein. Neben der chirurgischen Entfernung des Tumors ist eine umfangreiche Ausbreitungsdiagnostik zur Bestätigung der lokalen Begrenzung des Rezidivs nötig. Diese Untersuchungen und das Warten auf die Ergebnisse sind für die Patienten wiederum mit einer großen Progredienzangst verbunden. Auch bei einem lokal begrenzten Tumor ohne nachweisbare Metastasierung besteht die Gefahr, dass eine vollständige Tumorresektion nicht möglich ist. Das IQWiG geht davon aus, dass 8 % der Patienten im Stadium III keine vollständige Resektion erhalten (38). In diesem Falle kann auch ein lokales Rezidiv zur weiteren Ausbreitung der Erkrankung und einer Verschlechterung der Prognose führen.

Rezidive in den regionären Lymphknoten

Romano et al. fanden in 21 % der Fälle der rezidivierten Stadium III-Patienten regionäre Lymphknotenmetastasen (30). Patienten der in diesem Dossier relevanten Zielgruppe (Stadium III) würden also erneut in das Stadium III eingeordnet, wenn sich Metastasen in den

Lymphknoten befinden. Diese Patienten müssen sich somit ein weiteres Mal den verschiedenen Untersuchungen im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik (mit der Angst, dass möglicherweise bereits Fernmetastasen vorhanden sind) sowie einer chirurgischen Entfernung der/des befallenen Lymphknoten(s) unterziehen. Da bei klinisch befallenen Lymphknoten ein beträchtliches Risiko eines Tumorrezidivs besteht, wird beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen in der deutschen Leitlinie eine Lymphadenektomie empfohlen (21). Abhängig von den chirurgisch-technischen Möglichkeiten ist eine einfache oder eine radikale Lymphknotenentfernung möglich. Welche Lymphknoten mit wie viel zusätzlichem Gewebe entfernt werden müssen, hängt von der Lage des Melanoms ab. Beim Lymphknotenrezidiv in einer voroperierten Lymphknotenstation kann nach vorhergehender einfacher Lymphknotenentfernung eine radikale Lymphadenektomie einen kurativen Ansatz bieten. Bei einer radikalen Lymphadenektomie handelt es sich jedoch um einen schwierigen Eingriff, der nur von spezifisch trainierten Operateuren durchgeführt werden darf und der Risiken und Nebenwirkungen, wie z. B einen Lymphstau, birgt, aus dem unbehandelt ein chronisches Lymphödem entstehen kann (21, 39). Hat der Patient diese belastende Operation überstanden und sind alle Tumoranteile entfernt worden, stellt sich für ihn erneut die Frage, ob Folgetherapien – z. B. eine adjuvante Therapie – angezeigt sind um ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Waren die Lymphknoten bereits klinisch auffällig, ist das Risiko für Fernmetastasen erheblich erhöht (40). Das Wissen um dieses Risiko ist für die Patienten eine große psychische Belastung, da eine Fernmetastasierung meist nicht mehr kurativ behandelt werden kann.

Fernmetastasen

Das Fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) wird operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder Tod. Die Fernmetastasierung wird zum einen dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben zugeordnet, ist gleichzeitig aber auch ein eigenständiger Endpunkt. Patienten mit einem lokalen Rezidiv oder einem Rezidiv in den regionären Lymphknoten werden weiterhin auf Fernmetastasen untersucht und deren Nachweis als eigenständiges Ereignis gewertet.

Das Auftreten von Rezidiven in Form von Fernmetastasen – nach Resektion des Primärtumors und der Hoffnung der Patienten, nun eigentlich geheilt zu sein – ist für die Patienten die belastendste Form des Rezidivs. Es handelt sich hierbei um einen Befund, der den Übergang einer kurativen Therapieoption in eine palliative Behandlungssituation bedeutet und mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose einhergeht (1). Romano et al. zeigten, dass es im Falle eines Rezidivs bei 51 % der Patienten im Stadium III zu einem systemischen Rezidiv kam, vor allem bei Patienten, die ursprünglich den Substadien IIIB bzw. IIIC zugeordnet worden waren (30).

Patienten mit Fernmetastasen werden in das Stadium IV eingeteilt. Im Stadium IV haben Patienten im Mittelwert noch eine Lebenserwartung von acht Monaten und die Behandlung hat vor allem zum Ziel, die Beschwerden zu lindern und die Lebenszeit zu verlängern. Mit zunehmender Metastasierung nehmen auch die krankheitsassoziierten Symptome zu. Hierzu zählen u. a. Schmerzen, Einschränkung der körperlichen Bewegungsmöglichkeiten, Übelkeit,

Erbrechen und Fatigue. Eine palliative Tumortherapie sollte daher idealerweise sowohl einen positiven Einfluss auf die Tumorerkrankung als auch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben. Abhängig von der Anzahl und der Lokalisation der Fernmetastase(n) muss individuell entschieden werden, welche Therapieoptionen am besten geeignet sind (21, 39).

Eine chirurgische Therapie von Fernmetastasen wird empfohlen, wenn eine R0-Resektion machbar ist. Sind beispielsweise Organe wie die Lunge, das Gehirn oder die Leber befallen, kann eine Operation jedoch schwierig und belastend für die Patienten sein. Als medikamentöse Therapie bei Patienten mit metastasiertem, nicht resezierbarem Melanom stehen den Patienten im Stadium IV vor allem Checkpoint-Inhibitoren (Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4 [CTLA-4]- und Programmed Cell Death 1 [PD-1]-Antikörper), zielgerichtete Therapeutika (BRAF- und Mitogen-activated Protein Kinase Kinase [MEK]-Inhibitoren) oder eine Chemotherapie zur Verfügung (21, 39). Durch Folgetherapien können jedoch auch therapiebedingten Nebenwirkungen und folglich auch die körperliche Belastung zunehmen (41, 42).

Grundsätzlich ist die Prognose im Stadium IV vom Ort der Fernmetastasierung abhängig: betreffen die Metastasen andere Hautabschnitte oder Lymphknoten, überleben die Patienten in der Regel deutlich länger als solche, bei denen viszerale Organe (vor allem Gehirn oder Leber) oder Knochen betroffen sind (32, 43). Das maligne Melanom fernmetastasiert vor allem in die Lunge und besonders häufig in das Gehirn (29). Unter den Neoplasien bei Erwachsenen weist das Melanom das größte Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen auf (44, 45). Es wird davon ausgegangen, dass 10 – 40 % der Melanom-Patienten im Stadium IV Hirnmetastasen entwickeln (46). Hirnmetastasen sind grundsätzlich mit einer schlechten Prognose und einer hohen Morbidität assoziiert. Sie können zu schwerwiegenden physischen, kognitiven und psychischen Symptomen, wie z. B. neurologischen und kognitiven Defiziten, Persönlichkeits- und Stimmungsänderungen, epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Übelkeit/Erbrechen, führen (19). Es konnte gezeigt werden, dass bei 36 % der Patienten, die als erstes Rezidiv Hirnmetastasen aufwiesen, diese Metastasen in Form von Krampfanfällen in Erscheinung traten (30).

Fernmetastasen werden seltener von den Patienten selbst bemerkt als lokale Rezidive oder Rezidive in den regionären Lymphknoten. So konnte gezeigt werden, dass lokale/In-transit Metastasen in 62 % der Fälle von den Patienten oder ihren Familienangehörigen selbst entdeckt wurden; regionäre Rezidive in den Lymphknoten wurden von 49 % der Patienten bemerkt. Fernmetastasen wurden jedoch nur von 37 % der Patienten mit einem systemischen Rezidiv selbst erkannt, z. B. durch das Vorhandensein eines neuen Tumors oder durch das Auftreten neuer Symptome, beispielsweise Schmerzen, Blutungen oder Krampfanfälle (30). Dies bedeutet, dass in 63 % der Fälle die Patienten das Auftreten von Fernmetastasen zunächst nicht bemerkten. Somit kann der Anspruch eines Nutzennachweises einer neuen Intervention ausschließlich über eindeutig messbare, für die Patienten wahrnehmbare Symptome in der klinischen Praxis nicht immer umgesetzt werden. Es ist daher ein klares Therapieziel, gerade bei Formen der Fernmetastasierung bzw. Rezidiven, die ohne für den Patienten wahrnehmbare

Symptome einhergehen, mittels bildgebender diagnostischer Verfahren oder Biomarker-Analysen diese frühzeitig– möglichst *bevor* Symptome auftreten – zu diagnostizieren, um sofort geeignete Maßnahmen einleiten zu können und dadurch die Prognose der Patienten zu verbessern. In der aktuellen deutschen Leitlinie wird daher Patienten im Stadium IV eine regelmäßige Lymphknoten-Sonographie, die Bestimmung des Tumormarkers S100B und bildgebende Verfahren empfohlen. Für den Nachweis von Knochenmetastasen, Weichteilmetastasen, Metastasen im Abdominalbereich und Hirnmetastasen wird vor allem eine Magnetresonanztomographie vorgeschlagen. Zur Feststellung kleiner Metastasen ab 2 – 4 mm ist eine Computertomographie sehr gut geeignet (21). Computertomographie sowie Ganzkörper-Magnetresonanztomographie werden bei Verdacht auf eine stattgefundene Metastasierung (sowie als Verlaufskontrolle bei Patienten im Stadium IV und zur Sicherung der Indikation für die operative Entfernung von Metastasen) empfohlen (21). Durch diese Verfahren kann ein Progress zeitnah identifiziert und durch die Einleitung entsprechender therapeutischer Maßnahmen das Auftreten von Symptomen verhindert oder zumindest hinausgezögert werden.

Darstellung von RFS als kombinierter Endpunkt in der KEYNOTE 054 Studie

Das Rezidivfreie Überleben wird definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv in Form von lokalen Rezidiven, regionären Rezidiven oder Fernmetastasen bzw. bis zum Tod. Folglich handelt es sich bei RFS um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Endpunkten der Nutzendimension Mortalität und Morbidität zusammensetzt (siehe Abbildung 1).

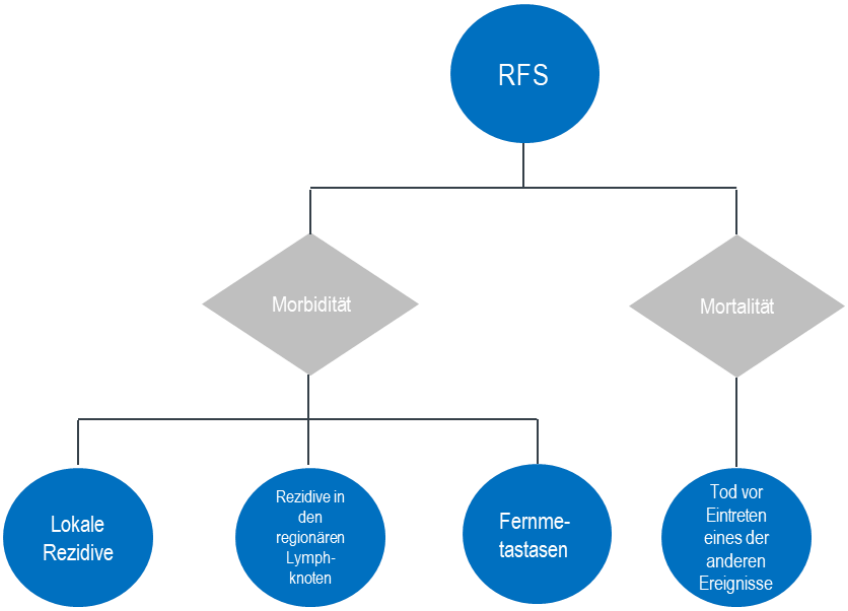


Abbildung 1: Rezidivfreies Überleben als kombinierter Endpunkt der Nutzendimensionen Morbidität und Mortalität [Eigene Darstellung]
RFS: Rezidivfreies Überleben

Neben der unbestrittenen Patientenrelevanz des Gesamtüberlebens und dessen Verlängerung als herausragendes Therapieziel, stellt auch wie bereits erläutert das Wiederauftreten der Erkrankung, die Entwicklung eines Rezidivs, ein schwerwiegendes Ereignis für den Patienten dar. Da jedoch das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt, wie bereits dargestellt, in der adjuvanten Situation nur bedingt anwendbar ist, werden in adjuvanten Studien vor allem die Endpunkte Rezidivfreies Überleben und Krankheitsfreies Überleben erhoben (12). Während bei der Erhebung des Krankheitsfreien Überlebens weitere Primärtumore der gleichen Tumorart bzw. anderer Tumorarten als Ereignis angesehen werden, werden diese bei der Erhebung des Rezidivfreien Überlebens nicht berücksichtigt (47). Narayanan et al. zeigten, dass Krankheitsfreies Überleben und Rezidivfreies Überleben – beide Endpunkte wurden hier definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung bzw. bis zum Tod – die am meisten verwendeten Endpunkte in Stadium I- und II-Melanom-Studien waren. Deren Erhebung als primärer Endpunkt ist – durch den Fokus auf die Prävention bzw. Verzögerung eines Krankheitsprogresses sowie den mit dem Progress einhergehenden physischen und psychischen Belastungen für den Patienten – eindeutig als patientenrelevant anzusehen (48).

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) sehen allerdings Probleme bei der Erhebung des Krankheitsfreien Überlebens hinsichtlich der Übertragbarkeit auf z. B. Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung oder bei älteren Patienten, da die Wahrscheinlichkeit für eine tumorunabhängige Verschlechterung der gesundheitlichen Situation mit höherem Lebensalter und mit Begleiterkrankungen zunimmt (12).

Aufgrund einer höheren Sensitivität für den Behandlungseffekt wird daher die Erhebung des Rezidivfreien Überlebens in der Adjuvanz als sinnvoll angesehen (12). Das Rezidivfreie Überleben als primärer Endpunkt wurde bereits in zahlreichen adjuvanten Melanom-Studien bestimmt (49). Verschiedene Wirkstoffe, die in der adjuvanten Therapie des Melanoms in den USA oder Europa zugelassen sind – z. B. Ipilimumab und Nivolumab – resultieren aus Studien, bei denen das Rezidivfreie Überleben als primärer Endpunkt erhoben wurde (50-52). Der in der KEYNOTE 054 Studie verwendete primäre Endpunkt Rezidivfreies Überleben ist somit ein anerkannter Endpunkt in adjuvanten Melanom-Studien.

Die Kombination der Kategorien lokale Rezidive, Rezidive in den regionären Lymphknoten, Fernmetastasen und Mortalität in Form des primären Endpunkts Rezidivfreies Überleben ist vor allem im Kontext der adjuvanten Therapie eines Tumors mit hoher Metastasierungsrate von großer Bedeutung für die Patienten. Eigentlich – nach R0-Resektion des Primärtumors – als geheilt geltende Patienten haben dennoch ein Risiko, irgendwann an der Erkrankung zu versterben. Gerade in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielgruppe der Stadium III-Patienten führt das Auftreten eines Rezidivs, wie bereits beschrieben, zu einer relativ schlechten Prognose: so wurde bei Patienten, die sich ursprünglich in den Substadien IIIA und IIIB befanden, eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (gemessen ab dem Zeitpunkt des

Rezidivs) von nur 20 % festgestellt. Rezidivierte Patienten im Stadium IIIC wiesen eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur mehr 11 % auf (30).

Aufgrund des aggressiv progredienten Charakters des malignen Melanoms sind Metastasierungen des Primärtumors, also lokale Rezidive, Rezidive in den regionären Lymphknoten und Fernmetastasen sowie Mortalität schlecht voneinander zu trennen. Daher bietet es sich an, diese Kategorien kombiniert in Form von RFS darzustellen. Eine Untersuchung der möglichen Metastasierungswege des malignen Melanoms nach Behandlung des Primärtumors ergab, dass sich – ausgehend vom Primärtumor – in 21,7 % der Fälle In-transit- oder Satellitenmetastasen entwickelten, in 50,2 % der Fälle entstanden regionäre Lymphknotenmetastasen und in 28,1 % der Fälle entwickelten sich aus dem Primärtumor Fernmetastasen. Ausgehend von den In-transit- oder Satellitenmetastasen kam es bei 20,8 % der Patienten zu Metastasen in den regionären Lymphknoten und bei 51,5 % der Patienten zu Fernmetastasen. Ausgehend von Metastasen in den regionären Lymphknoten entwickelten sich in 59 % der Fälle Fernmetastasen. Insgesamt verstarben 57,3 % der Patienten an den Fernmetastasen (53). Letztendlich kann also ein malignes Melanom – auch nach Behandlung des Primärtumors – auf unterschiedlichsten Wegen zum Tod führen. Folglich wird die Verlängerung der rezidivfreien Zeit, integrativ abgebildet in dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben als patientenrelevant angesehen. Die Patientenrelevanz des Rezidivfreien Überlebens wurde auch vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV explizit bestätigt. Des Weiteren erläuterte der G-BA, dass es sich beim Rezidivfreien Überlebenum einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzendimensionen Morbidität und Mortalität handelt (1). Im vorliegenden Dossier ist jedoch unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 eindeutig ersichtlich, dass die meisten Patienten vor ihrem Tod ein Rezidiv erleiden, daher wird das Rezidivfreie Überleben in dieser Nutzenbewertung der Nutzendimension Morbidität zugeordnet. Der G-BA erklärte außerdem, dass die Vorgaben zur Verwendung von Surrogatendpunkten in Kapitel 5, Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4 VerfO zu beachten sind, falls das rezidivfreie Überleben zusätzlich als Surrogat für einen anderen patientenrelevanten Endpunkt herangezogen wird, wie beispielsweise in der Nutzendimension Mortalität oder in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (1). Da jedoch im Rahmen dieser Nutzenbewertung der Endpunkt Rezidivfreies Überleben nicht als Surrogat für einen anderen patientenrelevanten Endpunkt verwendet wird, ist hier keine Surrogatvalidierung erforderlich.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie. Besonders im adjuvanten Setting bedeutet eine Folgetherapie oftmals den Übergang von einer kurativen in eine palliative Therapiesituation, vor allem, wenn Fernmetastasen auftreten. Dies geht mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose für den Patienten einher, wie auch der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch bestätigte (1). Im Rahmen der Folgetherapie kann es zu einer Reihe von belastenden Nebenwirkungen kommen, daher bedeutet das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das 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 (10). Bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (54) und EQ-5D (55).

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 (54, 56-58). 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, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus 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 (59).

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 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 (60). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit, sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (60, 61). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (62) 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 (62). Die Fatigue ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das deren Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (61, 63-65).

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 (66). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (67). Während Erbrechen eindeutig durch das Hervorbringen verdauter Nahrung oder Mageninhalt durch die Speiseröhre und aus dem Mund heraus beschrieben wird, ist Übelkeit eher ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann und oft mit einem widerwärtigen Geschmack oder Geruch verbunden ist (68). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (67).

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 (69). 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. 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 (69). 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 (70, 71).

Atemnot

Die Atemnot 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 (72). Die Atemnot 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 (73). Schätzungen zu Folge leiden 30 – 60 % der Krebspatienten unter einem

gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (74, 75).

Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden unter veränderten Stuhlgewohnheiten und einem verminderten Appetit (76). Obwohl die Beschwerden mitunter von selbst abklingen, können sie auch über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (77, 78). 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 (77).

Finanzielle Schwierigkeiten

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

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 näher erläutert.

Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatienten sind im Verlauf ihrer Therapie durch deren Nebenwirkungen oder Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (79).

Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (80). Krebspatienten werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihre bisherigen Rollen (in Arbeit und Freizeitaktivitäten) nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatienten leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (70).

Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatienten, Progredienzangst, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (81). Darüber hinaus können die Patienten an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische

Belastung tritt bei sehr vielen Patienten auf. In einer Multizentrischen Studie von Mehnert (2014), die Krebspatienten in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 % (82).

Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (70).

Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (83). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (70, 84). Diese funktionale Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (85). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (86).

Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (70). In der Folge werden Lebensaktivitäten und soziale Interaktionen eingeschränkt, aus denen sich Beeinträchtigungen psychosozialer Faktoren ergeben können.

Globaler Gesundheitsstatus

Der Allgemeine Gesundheitszustand spiegelt ein gesamtheitliches Bild des globalen Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität wieder. Jede einzelne Subskala trägt dabei zu einer differenzierten und multidimensionalen Erfassung der Lebensqualität und wichtiger patientenrelevanter Informationen bei, die sich im Allgemeinen Gesundheitszustand widerspiegelt.

Visuelle Analogskala des EQ-5D

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (87). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala. 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 visuellen Analogskala 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 – 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (88). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die visuelle Analogskala des EQ-5D eine Beurteilung für die derzeitige gesundheitsbezogene Lebensqualität der Befragten dar (89). 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 der EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

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 (7). Es werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 5) und Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses dargestellt.

Folgende weitere Unerwünschte Ereignisse werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet:

- UE nach Systemorganklasse: Für UE gesamt, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 5) und Therapieabbruch wegen eines UE werden einzelne Systemorganklassen (kodiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) betrachtet. Für die signifikanten Systemorganklassen werden die folgenden dokumentierten PT dargestellt.
    - UE gesamt: Häufigkeit ≥ 10 %
    - SUE: Häufigkeit ≥ 1 %
    - Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 5): Häufigkeit ≥ 2 %
    - Therapieabbruch wegen eines UE: Häufigkeit ≥ 1 %

- AEOSI: Diese umfassen AEOSI gesamt, schwerwiegende AEOSI und schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3 – 5). AEOSI sind Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten werden ausgewertet, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen).

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention To Treat (ITT)

Die ITT-Population wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die ITT-Population wurde für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

All Subjects as Treated (ASaT)

Die ASaT-Population wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten.

Die ASaT-Population wurde für die Analysen sämtlicher Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Full Analysis Set (FAS)

Die FAS-Population wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, welche (2) mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und (3) für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS).

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Berechnungssystematik unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Die Berechnungssystematik innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zu der Berechnungssytematik des jeweiligen

dazugehörigen Endpunkts durchgeführt. Hiervon abzugrenzen ist die Berechnungssystematik des Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, welche im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

Time To Event (TTE) Endpunkte

Die Endpunkte Rezidivfreies Überleben (RFS), Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), die Hauptanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten und die Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet.

Wirksamkeitsendpunkte und Hauptanalysen zu patientenberichteten Endpunkten

Die Bestimmung des Hazard Ratios (HR) inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach TNM-Klassifikation (IIIA, IIIB, IIIC ein bis drei beteiligte Lymphknoten [1 – 3 LN+], IIIC mehr als vier beteiligte Lymphknoten (IIIC ≥ 4 LN+). Die Behandlung wird als Kovariable in das Model mit aufgenommen. Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Die Analyse des primären Endpunkts Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 054 erfolgt gemäß Studienprotokoll unter Berücksichtigung des multiplen Testproblems. Im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) wird jedoch regelhaft das multiple Testproblem außer Acht gelassen. Daher wird neben dem 98,4 %-KI ergänzend das 95 %-KI für diesen Endpunkt berichtet.

Sicherheitsendpunkte

Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells. Die Behandlung wird als Kovariable in das Model mit aufgenommen. Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Deskriptive Analysen

Für die Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten wird ergänzend eine deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus, der Funktions- und Symptomskalen und der visuellen Analogskala zu den jeweiligen Erhebungszeitpunken dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median, Minimum und Maxium zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Bei den Analysen des primären Endpunkts Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 054 werden zur Überprüfung der Robustheit zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Wie aus Tabelle 4-5 zu entnehmen, unterscheiden sich Haupt- und Sensitivitäsanalysen in den Annahmen zum Zensierungs- und Ereignismechanismus.

Tabelle 4-5: Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 054

Situation	**Hauptanalyse**	**Sensitivitätsanalyse 1**	**Sensitivitätsanalyse 2**
Kein Rezidiv und kein Tod; keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung
Kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Tumorbehandlung	Ereignis zum Zeitpunkt der neuen Tumorbehandlung
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum Zeitpunkt der/des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum Zeitpunkt der/des dokumentierten Rezidivs oder Todes
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen	Ereignis zum Zeitpunkt der/des dokumentierten Rezidivs oder Todes

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 Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (7). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 2).

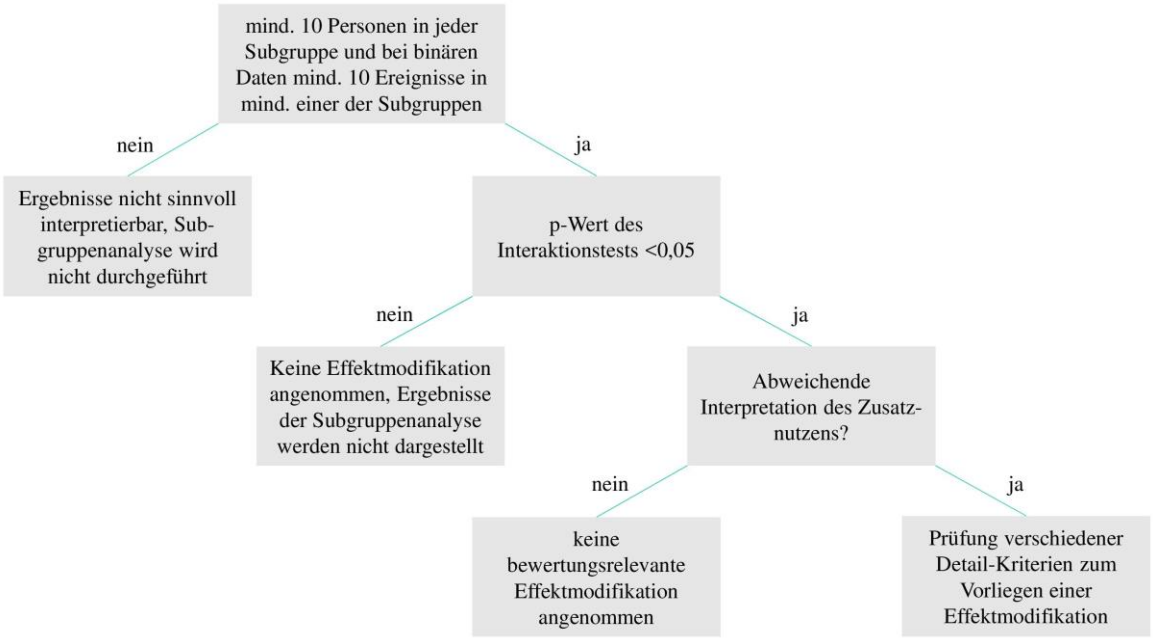


Abbildung 2: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung]

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. Um eine sinnvolle Interpretation des Ergebnisses der Subgruppenanalysen sicherzustellen, wird vor Durchführung des Interaktionstests geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (7):

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

	Pembrolizumab		**Placebo**	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis[a]	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis[a]
Kategorie 1	N1	n1	N2	n2
Kategorie 2	N3	n3	N4	n4
a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time to Event				

- Es müssen mindestens zehn 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 zehn 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 tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudie relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Ergebnisse im Modul 4 des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur formalen Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Heterogenitätstest dem Dossier dennoch als Quelle beigelegt (90).

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest 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 Gesamtstudienpopulation 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 (91, 92):

- 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 (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre)
- Region (Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland, Rest)
- Krankheitsschwere (TNM-Klassifikation AJCC 2010; IIIA, IIIB, IIIC 1 – 3 LN+, IIIC ≥ 4 LN+)

dargestellt. Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die folgenden Subgruppen, welche auch als prognostische Faktoren im Zusammenhang mit dem Rezidivfreien Überleben gelten, durchgeführt:

- PD-L1-Status (positiv vs. negativ)
- BRAF-Mutation (ja vs. nein)
- Anzahl der beteiligten Lymphknoten (1, 2 – 3, ≥ 4)
- Art der Lymphknotenbeteiligung (Mikro vs. Makro)
- Ulzeration (ja vs. nein)
- Tumordicke nach Breslow (> 1 mm, 1,01 – 2,0 mm, 2,01 – 4.0 mm, ≥ 4 mm)

Primäres Ziel des zusätzlichen Datenschnitts vom 02.05.2018, welcher auf Nachfrage der europäischen Zulassungsbehörde erstellt wurde, war die Robustheit der ersten RFS-Analyse zu zeigen. Aus diesem Grund werden Subgruppenanalysen nur auf Basis des Datenschnitts vom 02.10.2017 (Primärer Datenschnitt) durchgeführt. 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 054

Subgruppenmerkmal	**Rezidivfreies Überleben (RFS)**	**Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte**
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
Region[a] (Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland, Rest)	Präspezifiziert	Post hoc
TNM-Klassifikation AJCC 2010[a] (IIIA, IIIB, IIIC 1 – 3 LN+, IIIC ≥ 4 LN+)	Präspezifiziert	Post hoc
PD-L1-Status (positiv vs. negativ)	Präspezifiziert	Post hoc
BRAF-Mutation (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Anzahl der beteiligten Lymphknoten (1, 2 – 3, ≥ 4 LN+)	Präspezifiziert	Post hoc
Art der Lymphknotenbeteiligung (Mikro vs. Makro)	Präspezifiziert	Post hoc
Ulzeration (ja vs. nein)	Präspezifiziert	Post hoc
Tumordicke nach Breslow[b] (> 1 mm, 1,01 – 2,0 mm, 2,01 – 4,0 mm, ≥ 4 mm)	Präspezifiziert	Post hoc

a: Stratifizierungsfaktoren

b: Für die Subgruppenanalyse „Tumordicke nach Beslow“ wurden – abweichend von den präspezifizierten Kategorien im Studienprotokoll < 2 mm vs. 2 – < 4 mm vs ≥ 4 mm – die Kategorien > 1 mm, 1,01 – 2,0 mm, 2,01 – 4,0 mm, ≥ 4 mm im CSR ausgewertet. Diese Kategorien werden auch bei der TNM-Klassifikation verwendet.

Subgruppenanalysen werden auf Basis des präspezifizierten Datenschnitts vom 02.10. 2017 durchgeführt

AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf; CSR: Studienbericht; DMFS: Fernmetastasenfreies Überleben; LN: Lymphknoten; mm: Millimeter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RFS: Rezidivfreies Überleben; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

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

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

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen Ergebnisse aus einer direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studie zur Verfügung. Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde daher verzichtet.

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 4.3.3 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 4.3.3.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.3.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.3.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
S1404/KEYNOTE 053	nein	nein[a]	laufend	Geschätzte Dauer: 95 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen für bis zu 52 Wochen Kontrollarm: Hochdosis Interferon-Behandlung: Interferon alfa-2b 20 MU/m^2/d i. v. 5 Tage die Woche für bis zu 4 Wochen. Anschließend Interferon alfa-2b 10 MU/m^2/d s. c. am Tag 1, 3 und 5 von Woche 5 bis zu Woche 52 ODER Ipilimumab Behandlung: Ipilimumab 10 mg/kg i. v. alle 3 Wochen für bis zu 10 Wochen. Anschließend Ipilimumab 10 mg/kg i. v. alle 12 Wochen für bis zu 3 Jahre
KEYNOTE 054[b]	ja	ja	laufend	Geschätzte Dauer: 120 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen Kontrollarm: Placebo

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 716[c]	ja[d]	ja	laufend[e]	Geschätzte Dauer: 181 Monate	Interventionsarm: Jugendliche: Pembrolizumab 2 mg/kg (Maximum: 200 mg) i. v. alle 3 Wochen Erwachsene: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen Kontrollarm: Placebo
a: Finanziell unterstützt von MSD. Der offizielle Sponsor der Studie ist NCI. b: Beschreibung der Therapiearme betrifft nur den adjuvanten Teil (Teil I) der Studie KEYNOTE 054. Im Teil II der Studie erhalten Patienten nach einem Crossover oder einer Rechallenge 200 mg Pembrolizumab i. v. alle 3 Wochen. c: Beschreibung der Therapiearme betrifft nur den Teil I der Studie KEYNOTE 716. Im Teil II der Studie erhalten jugendliche Patienten Pembrolizumab 2 mg/kg (Maximum: 200 mg) i. v. alle 3 Wochen und erwachsene Patienten Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen. d: Als spätere Zulassungstudie geplant, jedoch noch nicht eingereicht, da noch keine Ergebnisse vorhanden sind. e: Protokoll finalisiert, Einschluss des ersten Patienten geplant in Q3/Q4 2018 i. v.: Intravenös; kg: Kilogram; mg: Milligramm; MU/m^2/d: Millionen Einheiten/m^2/Tag; NCI: National Cancer Institut; s. c. Subkutan					

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 10./11.01.2019.

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**
S1404/KEYNOTE 053	Nicht E3
KEYNOTE 716	Nicht E1
E1: Patientenpopulation; E3: Vergleichsintervention	

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 beschriebenen bibliografischen Literaturrecherchen wurde am 11.01.2019 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der Ovid-Plattform durchgeführt.

Die Recherche nach Publikationen mit Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo oder beobachtendes Abwarten, ergab 1.133 potenziell relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 237) wurden die verbliebenen 896 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 894 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert (Abbildung 3). Die Publikation der Daten der Studie KEYNOTE 054 von Eggermont et al. sowie der zugehörige Registereintrag auf ClinicalTrials.gov erfüllten die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier

untersuchte Patientenpopulation (17). Der Registereintrag wurde ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.3.3).

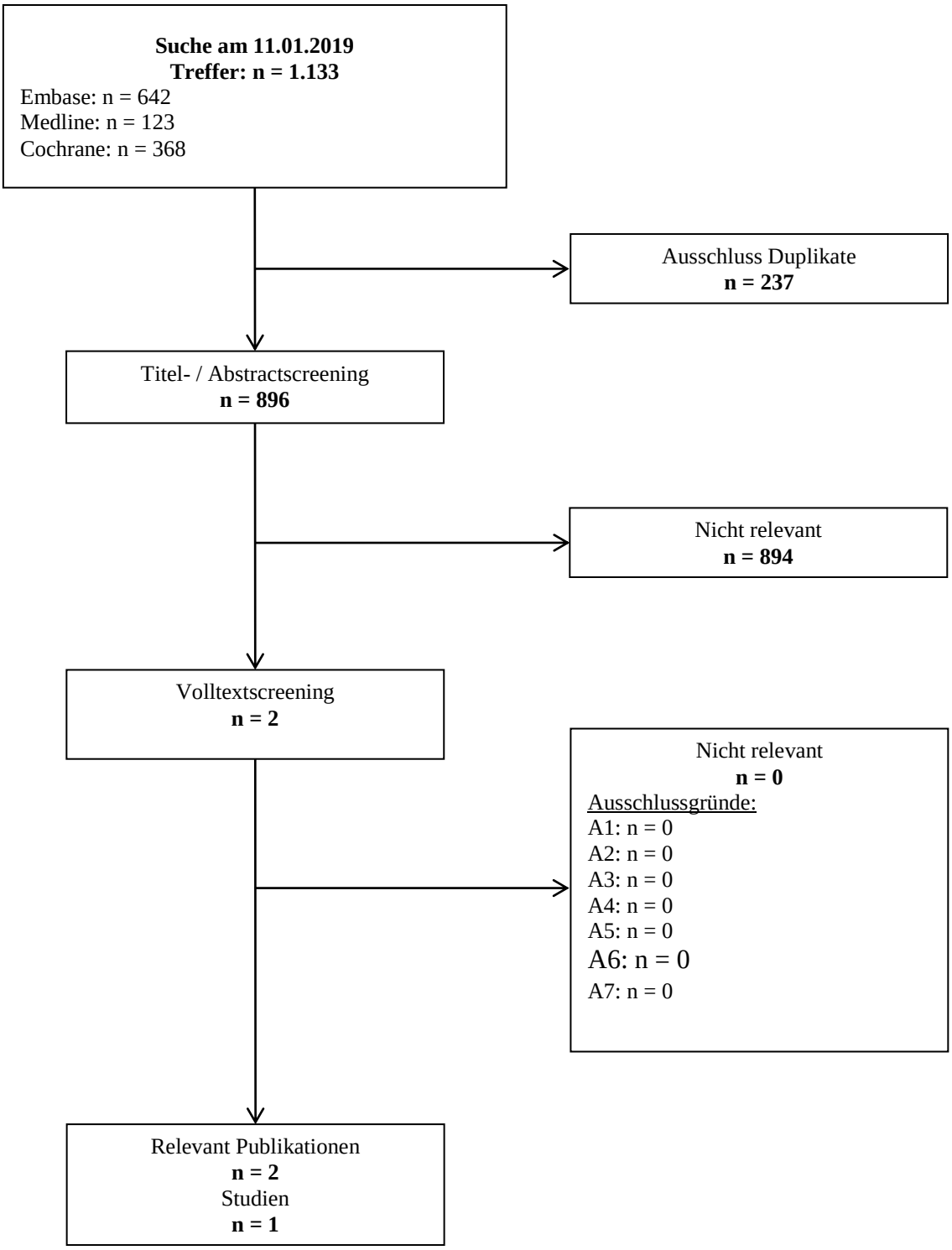


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Recherche erfolgte am 10.01.2019 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Die Suche für die bewertungsrelevante Population nach erwachsenen Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion ergab eine relevante Studie zu Pembrolizumab (Tabelle 4-10). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D 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 054	ClinicalTrials.gov (93) EU Clinical Trials Register (94) ICTRP Search Portal (95) PharmNetBund (96)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 10.01.2019.

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						
KEYNOTE 054	ja	ja	nein	ja (18)	ja (93-96)	ja (17)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-

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 aufgelistete Bericht über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
KEYNOTE 054	Randomisiert Placebo-kontrolliert Phase III Doppelblind Multizentrisch	Erwachsene Patienten mit Melanom im Tumorstadium III mit Lymphknoten-beteiligung nach vollständiger Resektion	Pembrolizumab (N[a] = 514) Placebo (N[a] = 505)	<u>Teil I: Adjuvante Therapie</u> Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo bis zum Wiederauftreten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. <u>Teil II: Crossover oder Rechallenge</u>: Nach einem Rezidiv erfolgte die Entblindung und es bestand unter gewissen Vorraussetzungen die Möglichkeit eines Crossovers oder einer erneuten Behandlung mit Pembrolizumab	124 Studienzentren[b]: Australien (11), Österreich (2), Belgien (3), Kanada (3), Dänemark (3), Finnland (2), Frankreich (20), Deutschland (16), Israel (4), Italien (8), Japan (6), Niederlande (7), Neuseeland (4), Norwegen (2) Polen (2), Portugal (3), Russland (3), Serbien (2), Spanien (2), Schweden (1), Schweiz (3), Großbritannien (10), USA (7)	Primärer Endpunkt: RFS Sekundäre Endpunkte: DMFS, Gesamtüberleben, UE Explorative Endpunkte: Krankheitssympto-matik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Fortschreiten der Krebserkrankung nach Rezidiv oder erneutes Rezidiv (PRFS2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Beginn: 22.06.2015 Primärer Datenschnitt: 02.10.2017 EMA-Datenschnitt: 02.05.2018 Die Studie ist noch laufend.	
a: Anzahl der Patienten: ITT-Population b: Anzahl an Studienzentren, in welche mindestens ein Patient randomisiert wurde ITT: Intention to Treat; N: Gesamtzahl der Patienten; RFS: Rezidivfreies Überleben; DMFS: Fernmetastasenfreies Überleben; PRFS2: Fortschreiten der Krebserkrankung nach Rezidiv oder erneutes Rezidiv						

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

Studie	Pembrolizumab[a]	Placebo
KEYNOTE 054	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen für bis zu 1 Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität.	Placebo i. v. alle 3 Wochen für bis zu 1 Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität.
a: Behandlung bezieht sich nur auf Teil I der Studie KEYNOTE 054 i. v.: Intravenös; mg: Milligramm		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der ITT-Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 514	Placebo N[b] = 505
Geschlecht, n (%)		
Männlich	324 (63,0)	304 (60,2)
Weiblich	190 (37,0)	201 (39,8)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	53,9 (13,6)	53,7 (14,2)
Median (Q1 - Q3)	54,0 (45,0 - 64,0)	54,0 (44,0 - 64,0)
Spannweite	19,0 - 88,0	19,0 - 83,0
Alter, n (%)		
< 50	193 (37,5)	186 (36,8)
≥ 50	321 (62,5)	319 (63,2)
Geographische Region: n (%)		
Nordamerika	38 (7,4)	37 (7,3)
Europa	341 (66,3)	336 (66,5)
Australien/Neuseeland	111 (21,6)	112 (22,2)
Andere	24 (4,7)	20 (4,0)
Stadium zum Zeitpunkt der Resektion (AJCC 2010), n (%)		
Stadium IIIA (> 1 mm)	80 (15,6)	80 (15,8)
Stadium IIIB	237 (46,1)	230 (45,5)
Stadium IIIC (1-3 LN+)	95 (18,5)	93 (18,4)
Stadium IIIC (≥4 LN+)	102 (19,8)	102 (20,2)
PD-L1 Status, n (%)		
PD-L1 Positiv	428 (83,3)	425 (84,2)
PD-L1 Negativ	59 (11,5)	57 (11,3)
Unbekannt	27 (5,3)	23 (4,6)
BRAF Mutation, n(%)		
Mutation	245 (47,7)	262 (51,9)
keine Mutation entdeckt	233 (45,3)	214 (42,4)
Unbekannt	36 (7,0)	29 (5,7)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 514	**Placebo** N[b] = 505
Anzahl der beiteiligten Lymphknoten (patologisch), n(%)		
1	227 (44,2)	237 (46,9)
2-3	177 (34,4)	166 (32,9)
≥ 4	110 (21,4)	102 (20,2)
Art der Lymphknotenbeteiligung, n (%)		
Mikrometastasen	185 (36,0)	161 (31,9)
Makrometastasen	329 (64,0)	344 (68,1)
Ulzeration, n (%)		
Nein	230 (44,7)	251 (49,7)
Ja	208 (40,5)	197 (39,0)
Unbekannt	76 (14,8)	57 (11,3)
Tumordicke nach Breslow, n (%)		
≤ 1,0 mm	61 (11,9)	78 (15,4)
1,01 to 2,0 mm	99 (19,3)	103 (20,4)
2,01 to 4,0 mm	156 (30,4)	151 (29,9)
> 4.0 mm	125 (24,3)	111 (22,0)
Unbekannt	73 (14,2)	62 (12,3)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	485 (94,4)	475 (94,1)
1	29 (5,6)	30 (5,9)
Primäres kutanes Melanom, n(%)		
kutanes	455 (88,5)	460 (91,1)
Okular	1 (0,2)	0 (0,0)
Unbekannt	58 (11,3)	45 (8,9)
Lokalisation des primären Melanoms, n(%)		
Kopf-Hals-Region	53 (10,3)	66 (13,1)
Extremitäten	203 (39,5)	196 (38,8)
Rumpf oder Körperstamm	196 (38,1)	189 (37,4)
Unbekannt	62 (12,1)	54 (10,7)
Art der Operation, n(%)		
Lymphadenektomie aus der Axilla	192 (37,4)	194 (38,4)
Inguinale Lymphadenektomie	137 (26,7)	130 (25,7)
Modifiziert-radikale Dissektion der Halslymphknoten	58 (11,3)	68 (13,5)
Andere	4 (0,8)	5 (1,0)
Mehrere verschiedene Operationen	123 (23,9)	108 (21,4)
Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation, n(%)		
≤ 13 Wochen nach Resektion	500 (97,3)	490 (97,0)
> 13 Wochen nach Resektion	9 (1,8)	12 (2,4)
Unbekannt	5 (1,0)	3 (0,6)

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017

b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LN: Lymphknoten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erster Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

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

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

Studiendesign

Bei der KEYNOTE 054 handelt es sich um eine doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte und multizentrische Phase-III-Studie. Primäre Ziele der Studie waren zum einen, zu untersuchen, ob die post-operative adjuvante Therapie mit Pembrolizumab das Rezidivfreie Überleben verlängert und zum anderen, ob mögliche Subgruppeneffekte insbesondere bezüglich des Rezidivfreien Überlebens abhängig vom Biomarkerstatus PD-L1 bestanden.

Die Studie KEYNOTE 054 gliedert sich in zwei Teile. Teil I der Studie beschäftigt sich mit der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Resektion. Teil II der Studie beginnt nach einem Behandlungswechsel oder einer erneuten Behandlung mit Pembrolizumab. So war es für Patienten im Placebo-Arm unter gewissen Voraussetzungen möglich, nach dem Auftreten eines Rezidivs in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln (Crossover). Patienten, welche bereits im Teil I mit Pembrolizumab behandelt wurden, konnten unter gewissen Voraussetzungen nach dem Auftreten eines Rezidivs eine erneute Pembrolizumab-Behandlung erhalten (Rechallenge).

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 054 1.019 Patienten randomisiert, davon 514 Patienten in den Pembrolizumab-Arm und 505 Patienten in den Placebo-Arm. Von den 514 Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten 509 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Im Placebo-Arm waren 502 Patienten in der ASaT-Population.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach AJCC 2010-Klassifikation (IIIA > 1 mm, IIIB, IIIC 1 – 3 LN+, IIIC ≥ 4 LN+) und geografischer Region (Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland, Rest).

Die teilnehmenden Studienzentren befanden sich zum überwiegenden Teil in Europa (Pembrolizumab-Arm: 7,4 % Nordamerika, 66,3 % Europa, 21,6 % Australien und Neuseeland und 4,7 % Rest; Placebo-Arm: 7,3 % Nordamerika, 66,5 % Europa, 22,2 % Australien und Neuseeland und 4,0 % Rest)

Gemäß AJCC 2010-Klassifikation befanden sich im Pembrolizumab-Arm 15,6 % der Patienten im Stadium IIIA > 1 mm, 46,1 % im Stadium IIIB, 18,5 % im Stadium IIIC 1 – 3 LN+ und 19,8 % im Stadium IIIC ≥ 4 LN+. Im Placebo-Arm waren 15,8 % der Patienten im Stadium IIIA (> 1 mm), 45,5 % im Stadium IIIB, 18,4 % im Stadium IIIC 1 – 3 LN+ und 20,2 % im Stadium IIIC ≥ 4 LN+.

83,3 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm wiesen einen positiven PD-L1-Status auf, 11,5 % einen negativen; bei 5,3 % der Patienten war der PD-L1-Status nicht bekannt. Im Placebo-Arm

wiesen 84,2 % der Patienten einen positiven PD-L1-Status auf, 11,3 % einen negativen und bei 4,6 % war der PD-L1-Status nicht bekannt.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-14). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich der Studienpopulation der KEYNOTE 054 Studie mehr erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Placebo im Kontrollarm vollständig abgebildet wird, kann die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 054 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach geografischer Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 054	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 054 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 054 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren sowohl Patienten, als auch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 054 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

	Morbidität				
Studie	**Rezidivfreies Überleben**	**Zeit bis zur ersten Folgetherapie**	**Krankheits-symptomatik**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Unerwünschte Ereignisse[a]**
KEYNOTE 054	ja	ja	ja	ja	ja

a: UE, SUE, Schwere UE, Therapieabbrüche wegen UE, AEOSI, SOC

AEOSI: Unerwünsche Ereignisse von besonderem Interesse; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Rezidivfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>KEYNOTE 054</td><td>
Der Endpunkt RFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache). Als RFS-Ereignis wird das jeweils zuerst auftretende Ereignis gezählt.

Patienten, die im Verlauf der Studie kein Rezidiv hatten und nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Radiologische Beurteilungen wurden verblindet durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) vorgenommen.

Rezidive sind hierbei definiert als das Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

Lokale Rezidive
Rezidive in den regionären Lymphknoten
Fernmetastasen

Haupt- und Sensitivitätsanalysen:
Die Haupt- und Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts RFS der Studie KEYNOTE 054 unterscheiden sich in den Annahmen zum Zensierungs- und Ereignismechanismus und werden im Folgenden dargestellt:
<table>
<tr><th>Situation</th><th>Hauptanalyse</th><th>Sensitivitäts-analyse 1</th><th>Sensitivitäts-analyse 2</th></tr>
<tr><td>Kein Rezidiv und kein Tod;
keine neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td><td>Zensierung zur letzten Krankheits-bewertung</td><td>Zensierung zur letzten Krankheits-bewertung</td><td>Zensierung zur letzten Krankheits-bewertung</td></tr>
<tr><td>Kein Rezidiv und kein Tod;
neue gegen den Tumor gerichtete Behandlung initiiert</td><td>Zensierung zur letzten Krankheits-bewertung</td><td>Zensierung zur letzten Krankheits-bewertung vor neuer Tumorbehandlung</td><td>Ereignis zum Zeitpunkt der neuen Tumorbehandlung</td></tr>
<tr><td>Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheits-bewertungen</td><td>Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes</td><td>Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes</td><td>Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung			
	Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 fehlenden Krankheits-bewertungen	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheits-bewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheits-bewertungen	Ereignis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes
	Nebenanalyse: In der Nebenanalyse wurden die Anzahl an RFS-Ereignissen getrennt nach den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität dargestellt. Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Der Analysezeitraum umfasst die Zeit ab Randomisierung bis zum Datenschnitt 02.10.2017 bzw. bis zum Datenschnitt 02.05.2018.			
IRC: Unabhängiges Review Komitee; ITT: Intention to Treat; RFS: Rezidivfreies Überleben				

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben 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 054	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. In der Studie KEYNOTE 054 war ein Therapiewechsel für

Patienten im Placebo-Arm zu Pembrolizumab vorgesehen. Gemäß Studienprotokoll (97) war dies jedoch nur nach Auftreten eines Rezidivs möglich, weshalb dieser Aspekt zu keiner Verzerrung bezüglich des Endpunkts Rezidivfreies Überleben führt.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Rezidivfreien Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**	
Rezidivfreies Überleben	**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] [98.4 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Rezidivfreies Überleben	514	135 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	505	216 (42,8)	20,4 [16,2; -]	0,57 [0,43; 0,74]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

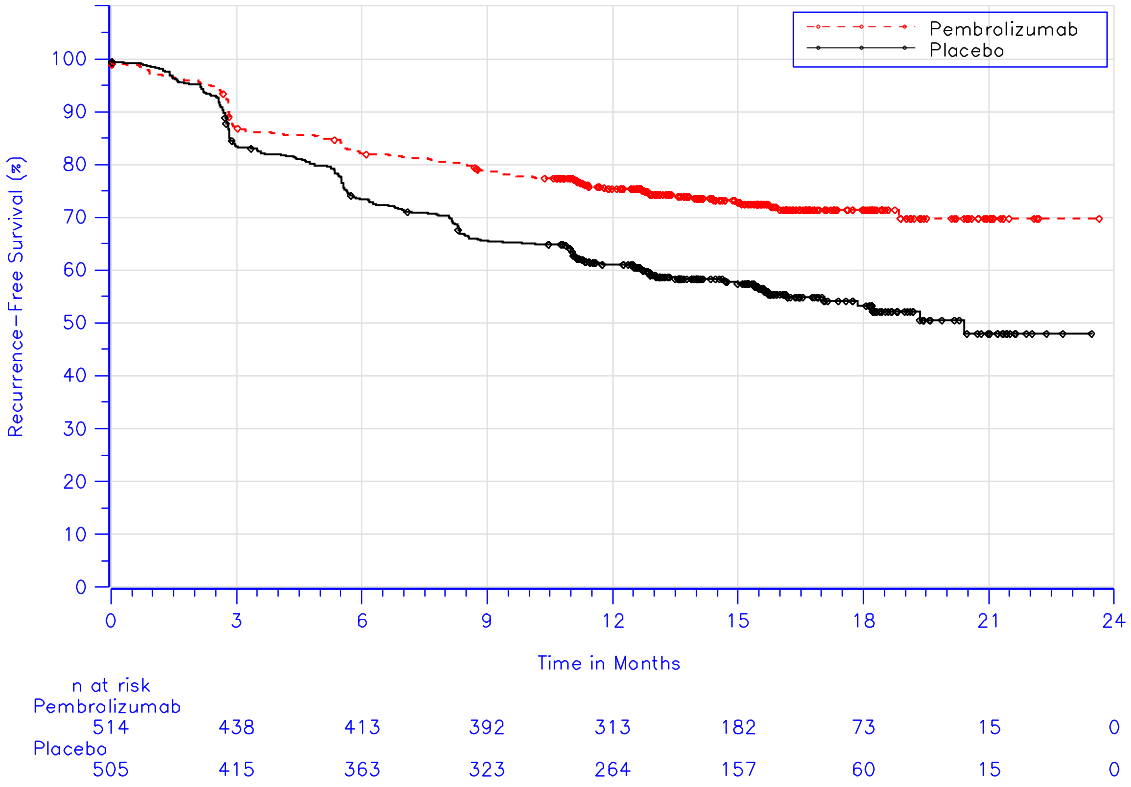
Tabelle 4-20: Ergebnisse zum Rezidivfreien Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**	
Rezidivfreies Überleben	**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] [98.4 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Rezidivfreies Überleben	514	158 (30,7)	Nicht erreicht [-; -]	505	246 (48,7)	21,7 [17,1; -]	0,56 [0,44; 0,72]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Mai 2018
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

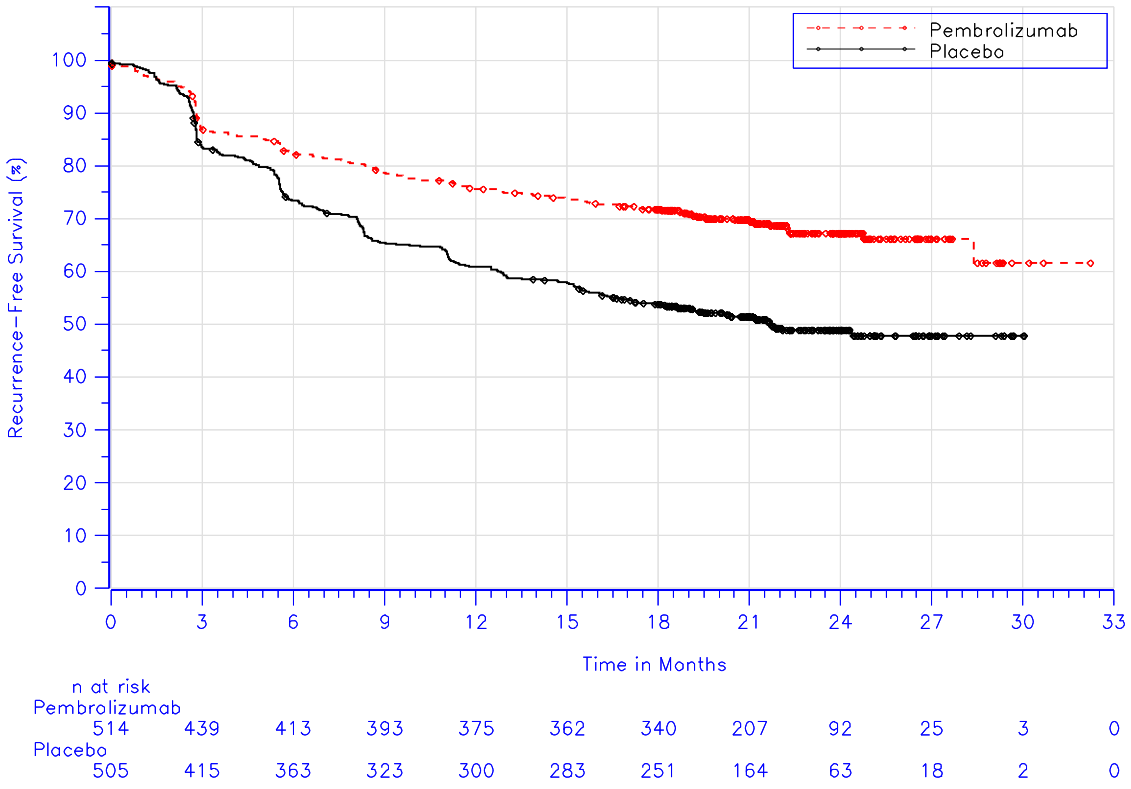
Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt des 02.10.2017 kam es in der Studie KEYNOTE 054 bei 135 von 514 Patienten (26,3 %) im PembrolizumabArm- und bei 216 von 505 Patienten (42,8 %) im Placebo-Arm zu einem Auftreten eines Rezidivs. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich eine erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs bei Patienten im Pembrolizumab–Arm im Vergleich zu Patienten im PlaceboArm- um 43 % (HR: 0,57; 98,4 %-KI: [0,43; 0,74]; p < 0,001). Der zusätzlich durchgeführte Datenschnitt auf Nachfrage der EMA vom 02.05.2018 konnte das Ergebnis des ersten Datenschnitts bestätigen (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; p < 0,001).

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Rezidivfreie Überleben zum Datenschnitt 02.10.2017 (Abbildung 4) und zum Datenschnitt 02.05.2018 (Abbildung 5) sind im Folgenden dargestellt. Für beide Datenschnitte gilt, dass sich die Kurve der Pembrolizumab-Gruppe und die Kurve der Placebo-Gruppe früh trennen und auch im weiteren Studienverlauf getrennt bleiben.



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)
Recurrence free survival: Rezidivfreies Überleben



Database Cutoff Date: 02MAY2018

Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)
Recurrence free survival: Rezidivfreies Überleben

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalyse 1

Tabelle 4-21: Ergebnisse zum Rezidivfreies Überleben der Sensitivitätsanalyse 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**	
Rezidivfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse 1)	**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] [98,4 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Rezidivfreies Überleben	514	135 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	505	216 (42,8)	20,4 [16,2; -]	0,57 [0,43; 0,74]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

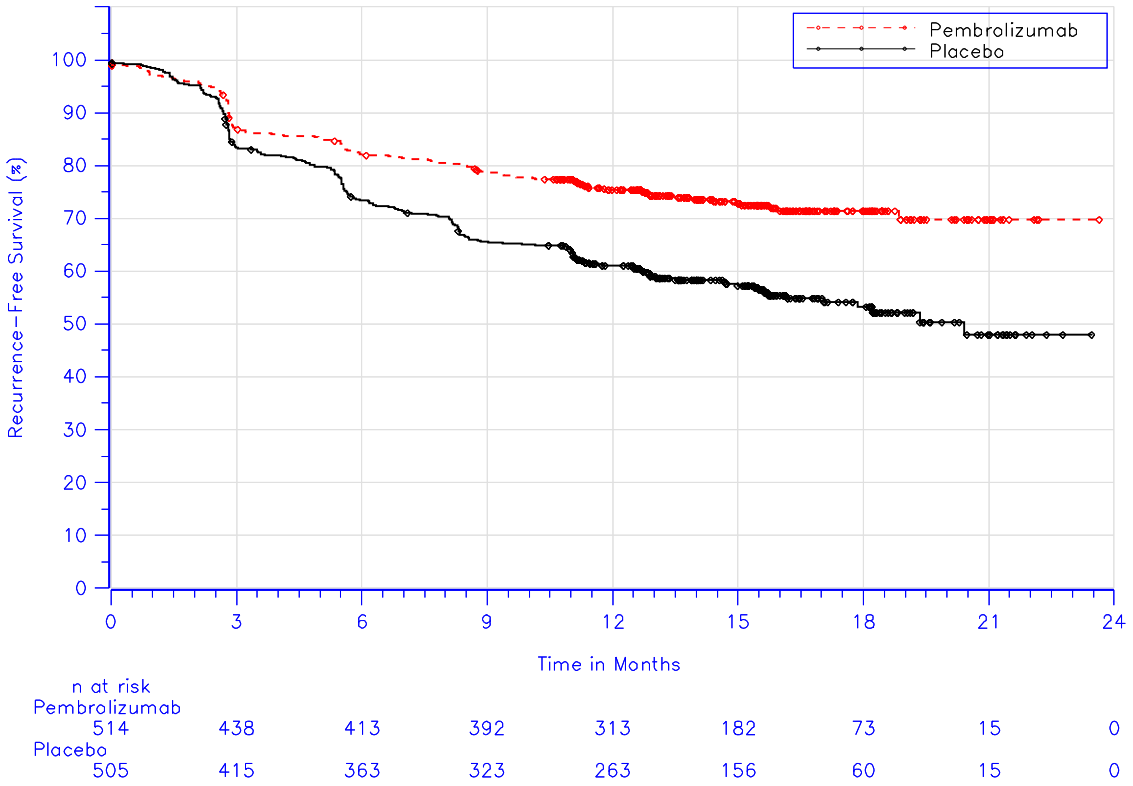
Tabelle 4-22: Ergebnisse zum Rezidivfreies Überleben der Sensitivitätsanalyse 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**	
Rezidivfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse 1)	**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] [98.4 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Rezidivfreies Überleben	514	158 (30,7)	Nicht erreicht [-; -]	505	246 (48,7)	21,7 [17,1; -]	0,56 [0,44; 0,72]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Mai 2018
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

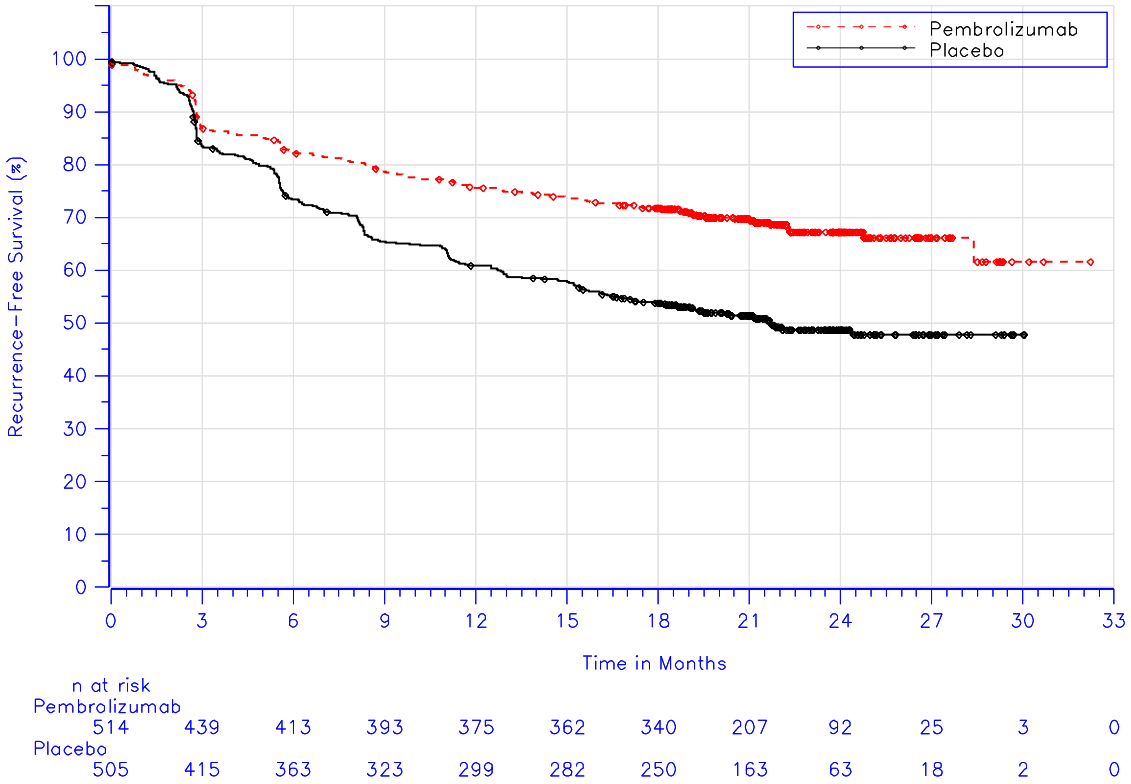
Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt 02.10.2017 kam es in der Studie KEYNOTE 054 bei 135 von 514 Patienten (26,3 %) im Pembrolizumab-Arm und bei 216 von 505 Patienten (42,8 %) im Placebo-Arm zu einem Auftreten eines Rezidivs. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich eine erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs bei Patienten im Pembrolizumab–Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm um 43 % (HR: 0,57; 98,4 %-KI: [0,43; 0,74]; $p < 0,001$). Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 02.10.2017 sind nahezu identisch mit den Ergebnissen des EMA-Datenschnitts vom 02.05.2018 (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; $p < 0,001$).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse 1 zum Datenschnitt 02.10.2017 (Abbildung 6) und zum Datenschnitt 02.05.2018 (Abbildung 7) sind im Folgenden dargestellt. Für beide Datenschnitte gilt, dass sich die Kurve der Pembrolizumab-Gruppe und die Kurve der Placebo-Gruppe früh trennen und auch im weiteren Studienverlauf getrennt bleiben. Die Ergebnisse der ersten Sensitivitätsanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben der Sensitivitätsanalyse 1 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)
Recurrence free survival: Rezidivfreies Überleben



Database Cutoff Date: 02MAY2018

Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben der Sensitivitätsanalyse 1 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)
Recurrence free survival: Rezidivfreies Überleben

Sensitivitätsanalyse 2

Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Rezidivfreies Überleben der Sensitivitätsanalyse 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**	
Rezidivfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse 2)	**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] [98,4 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Rezidivfreies Überleben	514	135 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	505	217 (43,0)	20,4 [16,2; -]	0,56 [0,43; 0,73]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

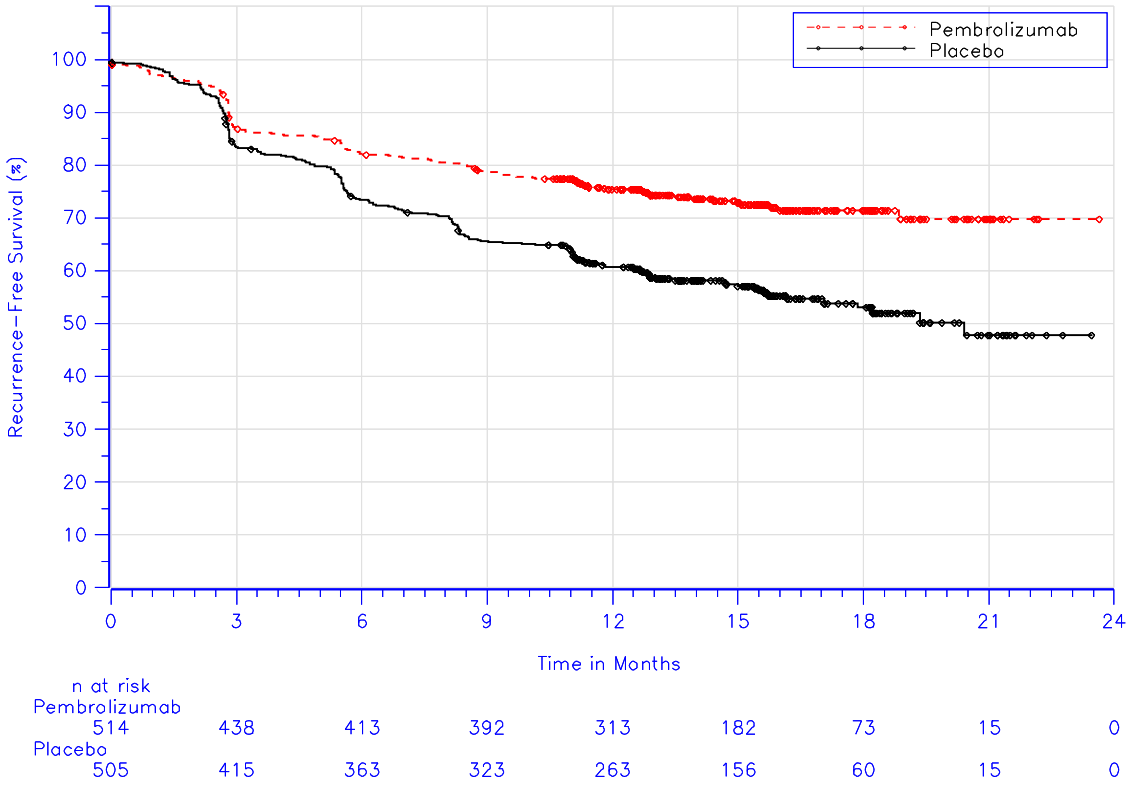
Tabelle 4-24: Ergebnisse zum Rezidivfreies Überleben der Sensitivitätsanalyse 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**	
Rezidivfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse 2)	**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] [98.4 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Rezidivfreies Überleben	514	158 (30,7)	Nicht erreicht [-; -]	505	247 (48,9)	21,7 [16,8; -]	0,56 [0,44; 0,71]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Mai 2018
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

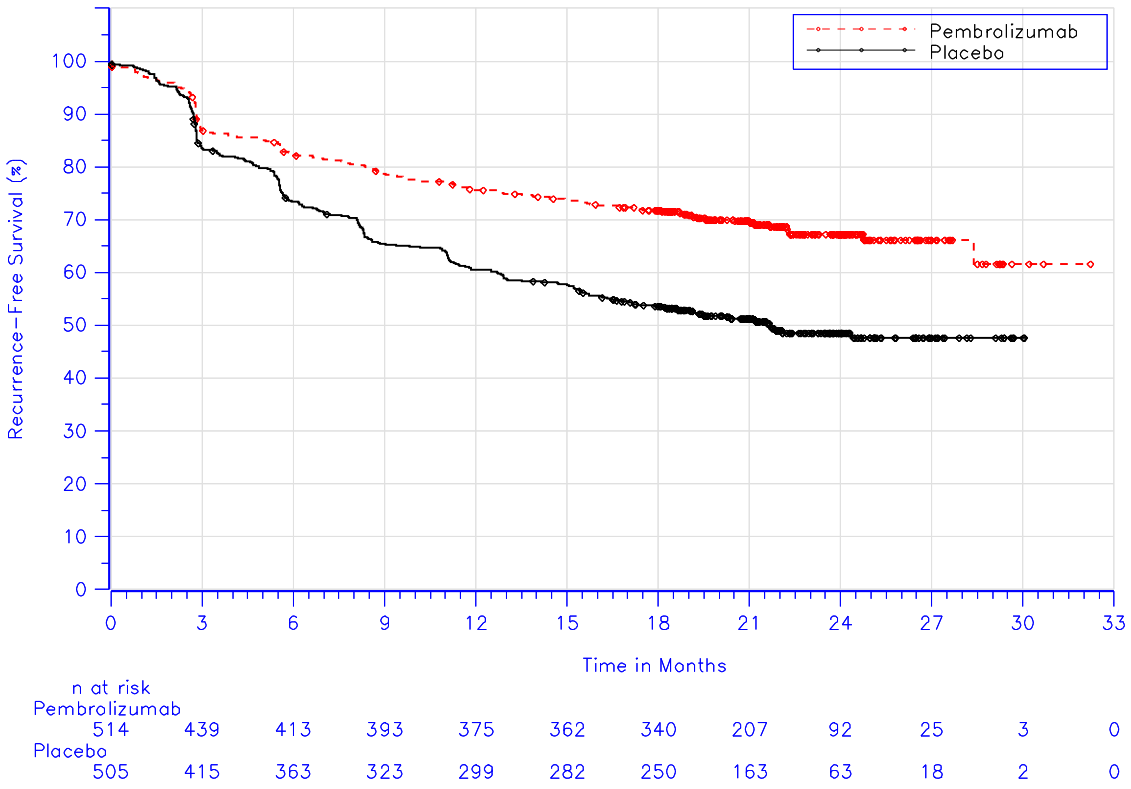
Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt 02.10.2017 kam es in der Studie KEYNOTE 054 bei 135 von 514 Patienten (26,3 %) im Pembrolizumab-Arm und bei 217 von 505 Patienten (43,0 %) im Placebo-Arm zu einem Auftreten eines Rezidivs. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich eine erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs bei Patienten im Pembrolizumab–Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm um 44 % (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,43; 0,73]; p < 0,001). Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 02.10.2017 sind nahezu identisch mit den Ergebnissen des EMA-Datenschnitts vom 02.05.2018 (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,71]; p < 0,001).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse 2 zum Datenschnitt 02.10.2017 (Abbildung 8) und zum Datenschnitt 02.05.2018 (Abbildung 9) sind im Folgenden dargestellt. Für beide Datenschnitte gilt, dass sich die Kurve der Pembrolizumab-Gruppe und die Kurve der Placebo-Gruppe früh trennen und auch im weiteren Studienverlauf getrennt bleiben. Die Ergebnisse der ersten Sensitivitätsanalyse sind damit vollständig konsistent zur Aussage der Hauptanalyse.



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben der Sensitivitätsanalyse 2 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)
Recurrence free survival: Rezidivfreies Überleben



Database Cutoff Date: 02MAY2018

Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Rezidivfreie Überleben der Sensitivitätsanalyse 2 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)
Recurrence free survival: Rezidivfreies Überleben

Nebenanalyse

In der Niederschrift zur Dossierberatung verweist der G-BA darauf, dass es sich bei dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben um einen kombinierten Endpunkt aus den beiden Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität handelt und die jeweiligen Einzelkomponenten darzustellen sind (1). Um die formalen Vorgaben des G-BA zu erfüllen, erfolgt für den Datenschnitt vom 02.10.2017 in Tabelle 4-25 und für den Datenschnitt vom 02.05.2018 in Tabelle 4-26 eine getrennte Aufteilung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben nach den beiden Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität. Die Morbidität berücksichtigt hierbei ein lokales oder regionäres Rezidiv, eine Fernmetastasierung oder beide Ereignisse zusammen, wobei beide Ereignisse innerhalb von 30 Tagen diagnostiziert sein müssen. Des Weiteren erfolgt die Darstellung der Einzelkomponenten für den Datenschnitt vom 02.10.2017 in Tabelle 4-27 und für den Datenschnitt vom 02.05.2018 in Tabelle 4-28.

Tabelle 4-25: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben getrennt nach den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)

Charakteristikum	**Studie: KEYNOTE 054[a]**	
	Pembrolizumab N[b] = 514	**Placebo** N[b] = 505
Endpunktkategorie, n(%)		
Mortalität	2 (0,4)	1 (0,2)
Morbidität	133 (25,9)	215 (42,6)

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
Die Morbidität berücksichtigt hierbei ein lokales oder regionäres Rezidiv und eine Fernmetastasierung.

Tabelle 4-26: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben getrennt nach den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)

Charakteristikum	**Studie: KEYNOTE 054[a]**	
	Pembrolizumab N[b]=514	**Placebo** N[b]=505
Endpunktkategorie, n(%)		
Mortalität	2 (0,4)	1 (0,2)
Morbidität	156 (30,4)	245 (48,5)

a: Datenschnitt: 02. Mai 2018
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
Die Morbidität berücksichtigt hierbei ein lokales oder regionäres Rezidiv und eine Fernmetastasierung.

Tabelle 4-27: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.10.2017)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab N[b] = 514**	**Placebo N[b] = 505**
Art des ersten Rekurrenzereignisses, n(%)		
kein Ereignis	379 (73,7)	289 (57,2)
Ereignis	135 (26,3)	216 (42,8)
Lokales oder regionäres Rezidiv	55 (10,7)	77 (15,2)
Fernmetastasierung	69 (13,4)	114 (22,6)
Beide Ereignisse zusammen (Diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen)	9 (1,8)	24 (4,8)
Tod	2 (0,4)	1 (0,2)
a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017 b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat.		

Tabelle 4-28: Ergebnisse Rezidivfreies Überleben getrennt nach den Einzelkomponenten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab N[b]=514**	**Placebo N[b]=505**
Art des ersten Rekurrenzereignisses, n(%)		
kein Ereignis	356 (69,3)	259 (51,3)
Ereignis	158 (30,7)	246 (48,7)
Lokales oder regionäres Rezidiv	59 (11,5)	83 (16,4)
Fernmetastasierung	88 (17,1)	138 (27,3)
Beide Ereignisse zusammen (Diagnostiziert innerhalb von 30 Tagen vom jeweils anderen)	9 (1,8)	24 (4,8)
Tod	2 (0,4)	1 (0,2)
a: Datenschnitt: 02. Mai 2018 b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat.		

Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt 02.10.2017 kam es in der Studie KEYNOTE 054 bei 133 Patienten (25,9%) im PembrolizumabArm und bei 215 Patienten (42,6 %) im Placebo-Arm zu einem Auftreten eines Rezidivs. Zwei Patienten (0,4 %) im Pembrolizumab-Arm und ein Patient (0,2 %) im Placebo-Arm verstarben vor Eintritt eines Rezidivs.

Bezogen auf die Nutzendimension Morbidität lassen sich die 133 Patienten mit einem Rezidiv im Pembrolizumab-Arm wie folgt aufteilen:

- 55 Patienten mit einem lokalen oder regionären Rezidiv
- 69 Patienten mit Fernmetastasierung
- 9 Patienten mit einem lokalen oder regionären Rezidiv und Fernmetastasierung (beide Ereignisse zusammen)

Bezogen auf die Nutzendimension Morbidität lassen sich die 215 Patienten mit einem Rezidiv im Placebo-Arm wie folgt aufteilen:

- 77 Patienten mit einem lokalen regionären Rezidiv
- 114 Patienten mit Fernmetastasierung
- 24 Patienten mit einem lokalen oder regionären Rezidiv und Fernmetastasierung (beide Ereignisse zusammen)

Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt 02.05.2018 kam es in der Studie KEYNOTE 054 bei 156 Patienten (30,4%) im Pembrolizumab-Arm und bei 245 Patienten (48,5 %) im Placebo-Arm zu einem Auftreten eines Rezidivs. Zwei Patienten (0,4 %) im Pembrolizumab-Arm und ein Patient (0,2 %) im Placebo-Arm verstarben vor Eintritt eines Rezidivs.

Bezogen auf die Nutzendimension Morbidität lassen sich die 156 Patienten mit einem Rezidiv im Pembrolizumab-Arm wie folgt aufteilen:

- 59 Patienten mit einem lokalen oder regionären Rezidiv
- 88 Patienten mit Fernmetastasierung
- 9 Patienten mit einem lokalen oder regionären Rezidiv und Fernmetastasierung (beide Ereignisse zusammen)

Bezogen auf die Nutzendimension Morbidität lassen sich die 245 Patienten mit einem Rezidiv im Placebo-Arm wie folgt aufteilen:

- 83 Patienten mit einem lokalen regionären Rezidiv
- 138 Patienten mit Fernmetastasierung
- 24 Patienten mit einem lokalen oder regionären Rezidiv und Fernmetastasierung (beide Ereignisse zusammen)

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 randomisierte kontrollierte Studie zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 054 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach geografischer Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.2 Zeit bis zur ersten Folgetherapie - RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 054	Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten systemischen Folgetherapie nach Rezidiv oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten bei welche keine Folgetherapie beobachtet wurde und welche nicht verstarben, wurden zu einem der nachfolgend aufgeführten Zeitpunkte zensiert. Ausschlaggebend für die Zensierung ist hierbei das zuletzt auftretende Ereignis (Randomisierung, Ende der Behandlung, Auftreten eines Rezidivs, letzte Krankheitsbewertung zum Rezidivfreien Überleben, letzte Erhebung in welcher Informationen über Folgetherapien aufgezeichnet wurden) Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population Der Analysezeitraum umfasst die Zeit ab Randomisierung bis zum Datenschnitt 02.05.2018.
ITT: Intention to Treat	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie 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 054	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgetherapie in der Regel erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert wird erfolgte die Auswertung dieses Endpunkts größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 054 eine Entblindung stattfand sobald ein Rezidiv auftrat. Eine adäquate

Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung als dass der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Jedoch ist zu beachten, dass die Erhebung der Folgetherapien prospektiv durchgeführt wurde (98). Die Auswertung des Endpunkts ist hierbei vielmehr direktes Resultat der Nachforderung der europäischen Zulassungsbehörde. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit größtenteils ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

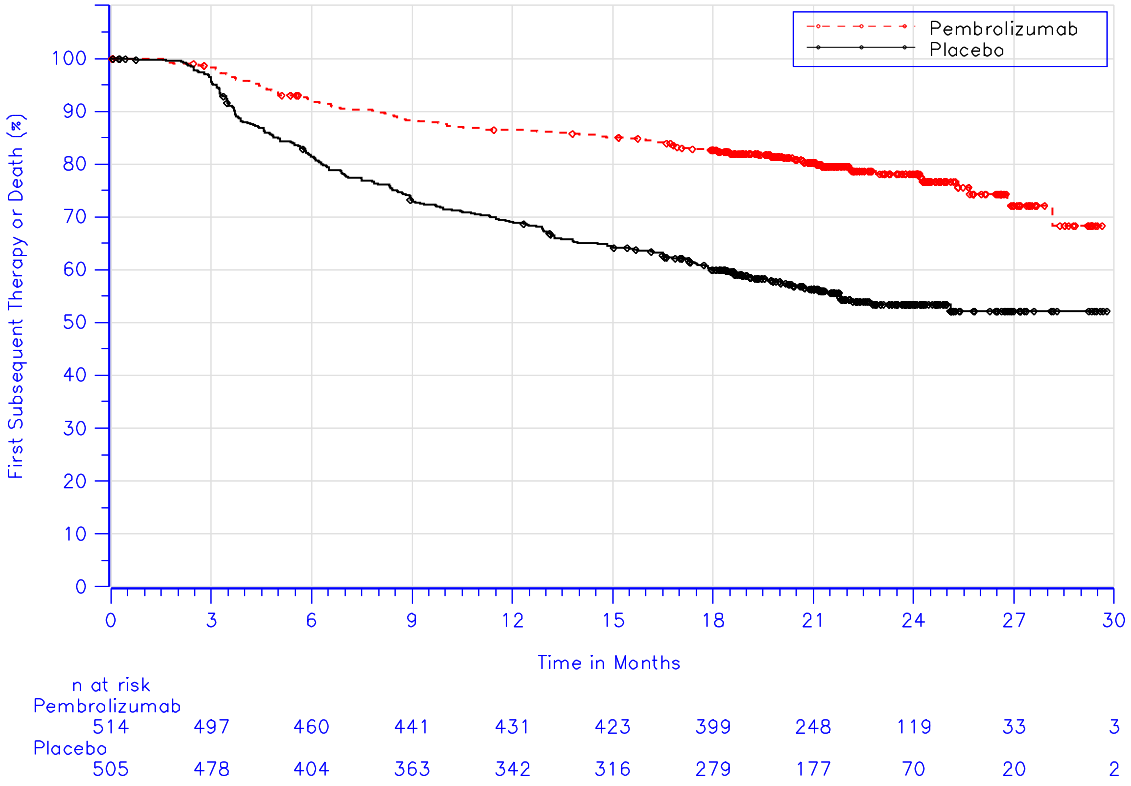
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	**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]**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	514	107 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	505	220 (43,6)	Nicht erreicht [21,8; -]	0,40 [0,32; 0,51]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Mai 2018
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt des 02.05.2018 kam es in der Studie KEYNOTE 054 bei 107 von 514 Patienten (20,8 %) im Pembrolizumab-Arm und bei 220 von 505 Patienten (43,6 %) im Placebo-Arm zu einer Folgetherapie. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich eine erhebliche Verringerung des Risikos für eine Folgetherapie bei Patienten im Pembrolizumab–Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm um 60 % (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,32; 0,51]; p < 0,001).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie zum Datenschnitt 02.05.2018 ist im Folgenden dargestellt.



Database Cutoff Date: 02MAY2018

Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)
Time to First Subsequent Therapy: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Nachfolgend sind in Tabelle 4-32 die jeweiligen Folgetherapien für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt (Eine detailierte Übersicht befindet sich in Anhang 4-G).

Tabelle 4-32: Übersicht der Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 054 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)

	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b]=514	**Placebo** N[b]=505
Patienten mit einer Folgetherapie	93 (18,1)	212 (42,0)
ANTI-CTLA4	30 (5,8)	19 (3,8)
ANTI-PD-1/ANTI-PD-L1	20 (3,9)	152 (30,1)
BRAF-INHIBITOR	25 (4,9)	26 (5,1)
Chemotherapie	1 (0,2)	2 (0,4)
MEK-INHIBITOR	11 (2,1)	5 (1,0)
Andere Immuntherapien	5 (1,0)	8 (1,6)
Andere Folgetherapien	1 (0,2)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 02. Mai 2018
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat

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 randomisierte kontrollierte Studie zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 054 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach geografischer Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.3 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 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 054	Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3 und die VAS des EQ-5D herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, 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 (99) 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 (59). Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (55). 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 (100). 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 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (88). **Hauptanalyse:** Eine klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist definiert als eine Verschlechterung um 10 Punkte (zusätzlich 7 Punkte bei der VAS) von Baseline bis zu einer nachfolgenden Erhebung der Patientenberichteten Endpunkte (PRO) bezogen auf den adjuvanten Teil (Teil I) der Studie KEYNOTE 054. Von einer bestätigten Verschlechterung wird ausgegangen wenn sich der Patient von Baseline zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte (zusätzlich 7 Punkte bei der VAS) verschlechtert **UND** zusätzlich die darauffolgende Erhebung diese Verschlechterung bestätigt. Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren PRO-Erhebung um 10 Punkte (zusätzlich 7 Punkte VAS) verschlechtert und nachfolgend verstirbt oder vom Placebo- in den Pembrolizumab-Arm wechselte (Crossover) bzw. eine erneute Pembrolizumab-Behandlung (Rechallenge) erhalten hat.

Studie	Operationalisierung
	Die Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als Zeit von Start der Studienmedikation bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, welche nachfolgend bestätigt wird. Patienten mit einer fehlenden PRO-Erhebung zu Baseline werden zensiert zum Zeitpunkt des Starts der Studienmedikation. Patienten, welche keine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung erlitten, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung oder zum Datenschnitt des 02.10.2017 zensiert. **Nebenanalyse:** In der vorliegenden Nutzenbewertung wird, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht der einzelnen Symptomskalen und der visuellen Analogskala über die jeweiligen Erhebungszeitpunke hinweg dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median, Minimum und Maxium zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30- und EQ-5D-Fragebogen werden gemäß Studienprotokoll zu Baseline, zu Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 und zu Monat 30, 36, 42 und 48 erhoben. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Der Analysezeitraum umfasst die Zeit ab Randomisierung bis zum Datenschnitt 02.10.2017.
EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualiät; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; 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 4-34: 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 054						
EORTC QLQ-C30	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Fragebogen EQ-5D zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Die Rücklaufquoten betrugen sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch bei der EQ-5D VAS bis Woche 24 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 24 sank die Rücklaufquote im Placebo-Arm unter 70 %. Zu Woche 60 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Somit kann eine informative Zensierung generell nicht ausgeschlossen werden. Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden wird daher das Verzerrungspotential für die Auswertung der Krankheitssymptomatik jeweils als hoch eingestuft.

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.

Im Folgenden wird für den Endpunkt Krankheitssymptomatik die Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte (zusätzlich 7 Punkte bei der VAS) dargestellt. Ergänzend erfolgt eine Nebenanalyse der einzelnen Symptomskalen und der VAS über die jeweiligen Erhebungszeitpunke hinweg, dargestellt in einer deskriptiven Übersicht. Für eine mögliche Ableitung des Zusatznutzens sind die Ergebnisse der Hauptanalyse (Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung) relevant. Die Darstellung der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten erfolgt nur der Vollständigkeit halber, da sie als Morbiditätsendpunkt angesehen wird und somit auch in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt.

Hauptanalyse

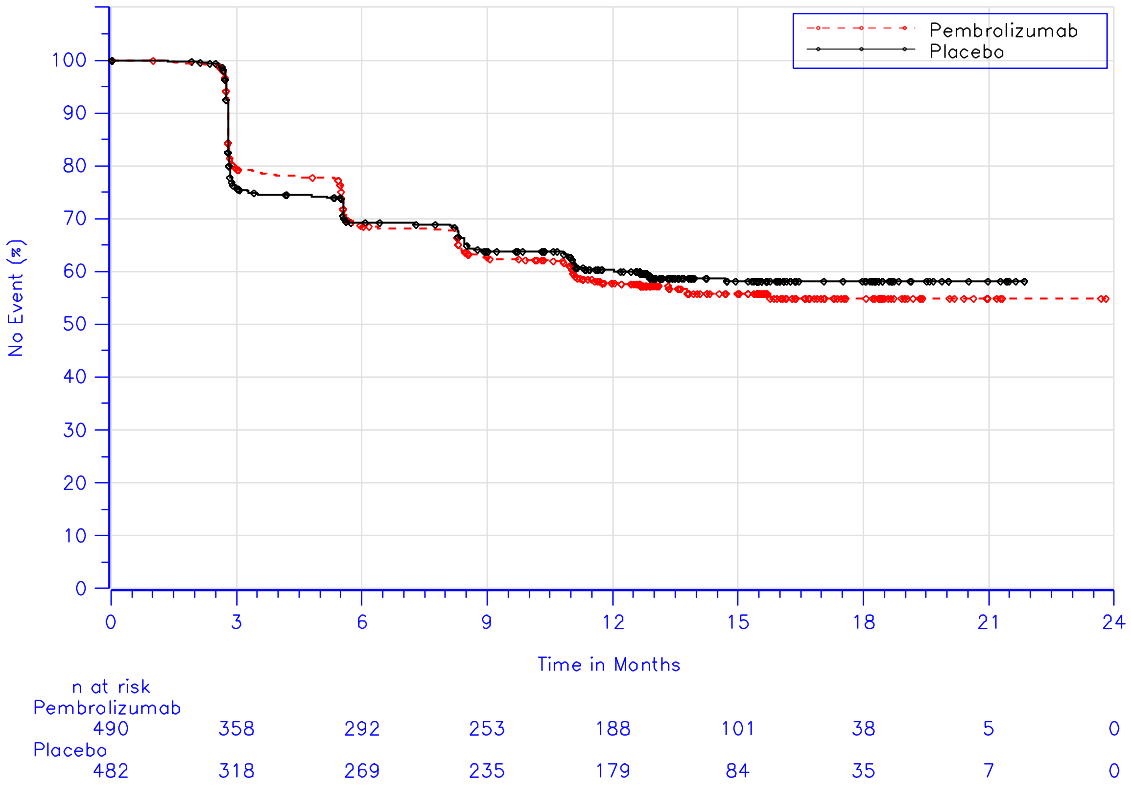
EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
Erschöpfung	490	192 (39,2)	Nicht erreicht [15,8; -]	483	171 (35,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,84; 1,27]	0,766
Übelkeit und Erbrechen	490	55 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	483	56 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,61; 1,29]	0,549
Schmerzen	490	103 (21,0)	Nicht erreicht [-; -]	484	107 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,66; 1,13]	0,293
Dyspnoe	490	74 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	482	64 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,76; 1,48]	0,735
Schlaflosigkeit	490	101 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	481	93 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,74; 1,31]	0,928
Appetitverlust	490	53 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	483	47 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,72; 1,58]	0,741
Verstopfung	489	50 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	483	45 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,68; 1,53]	0,918
Diarrhö	489	59 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	479	64 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,58; 1,18]	0,289
Finanzielle Schwierigkeiten	489	45 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	479	43 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,61; 1,41]	0,721

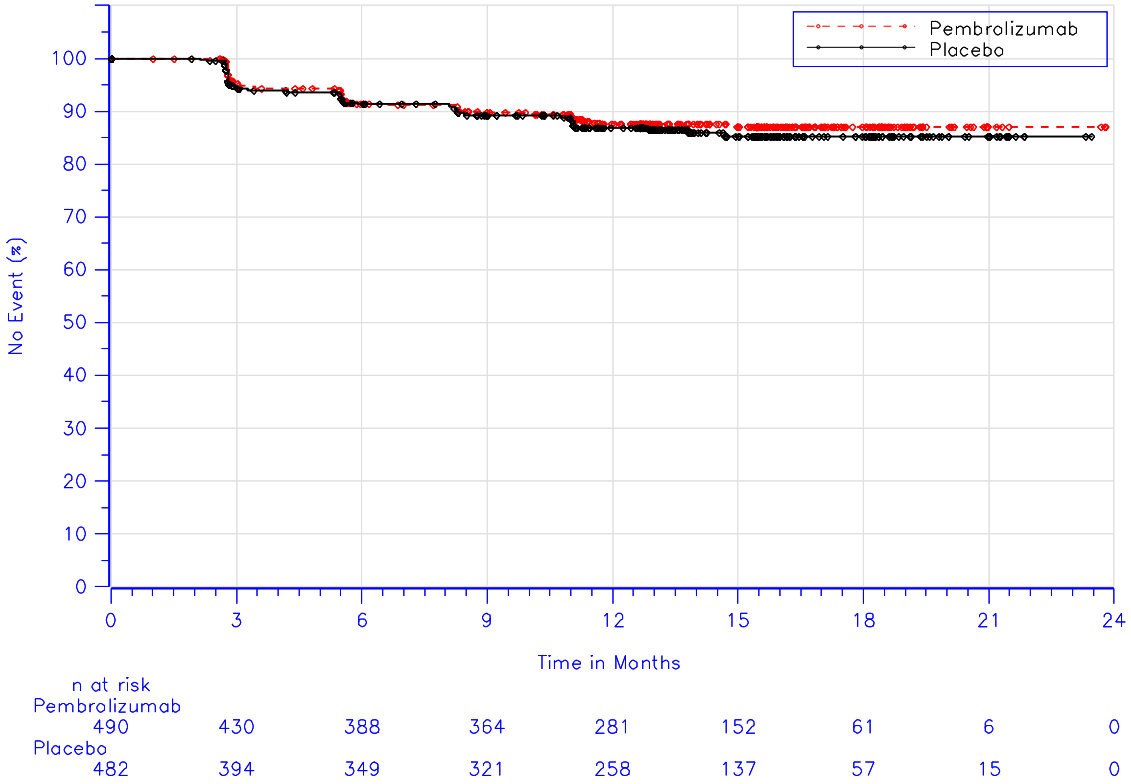
Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten) e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) KI: Konfidenzintervall.								

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in keiner der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm (Tabelle 4-35, siehe auch: Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16, Abbildung 17, Abbildung 18 und Abbildung 19).



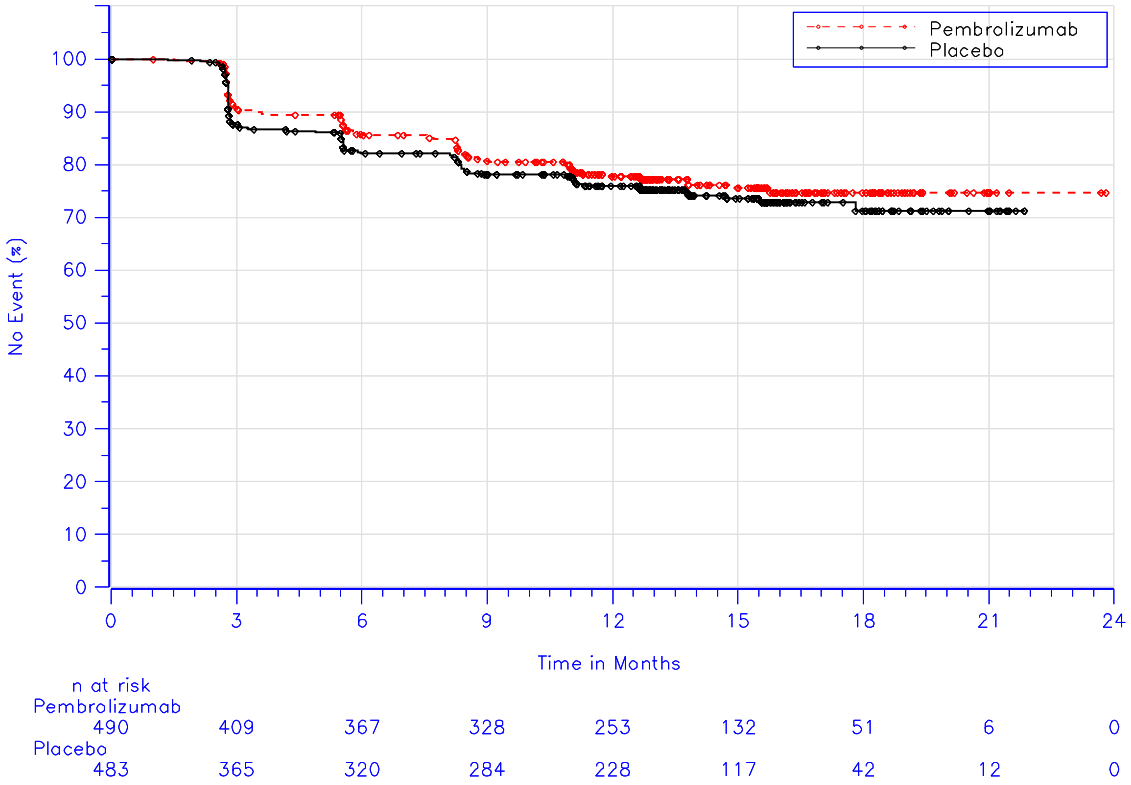
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



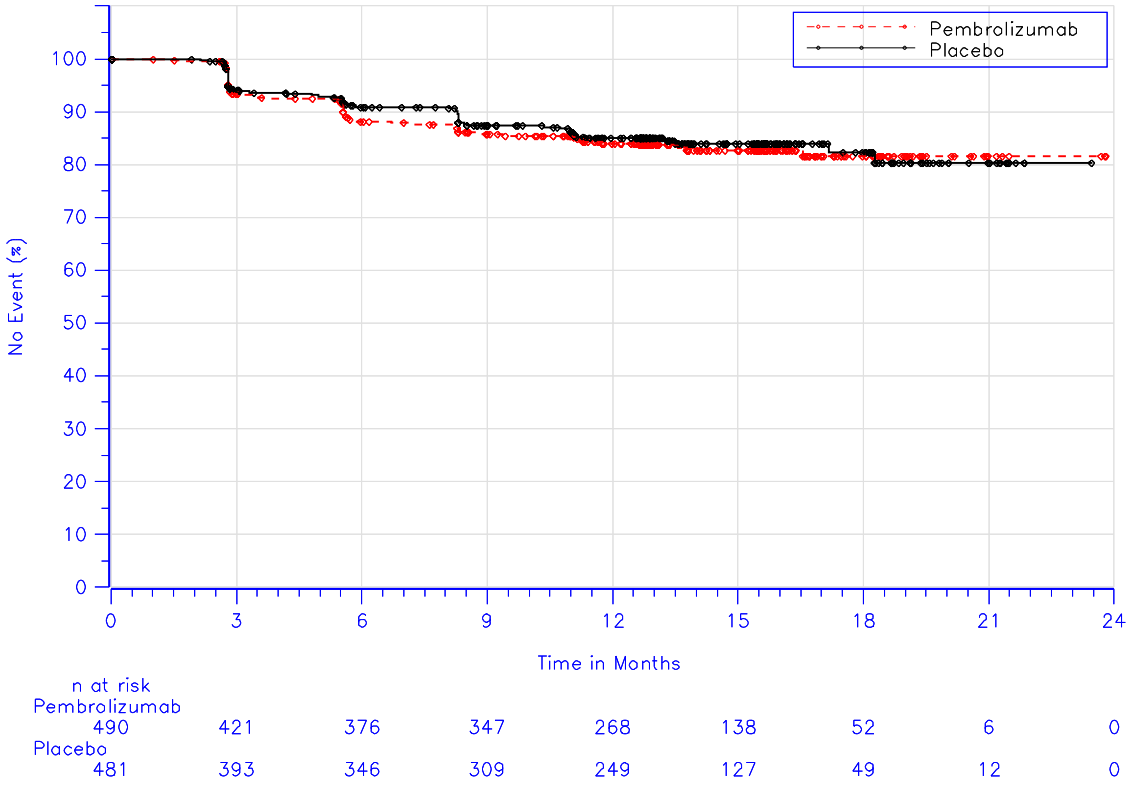
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



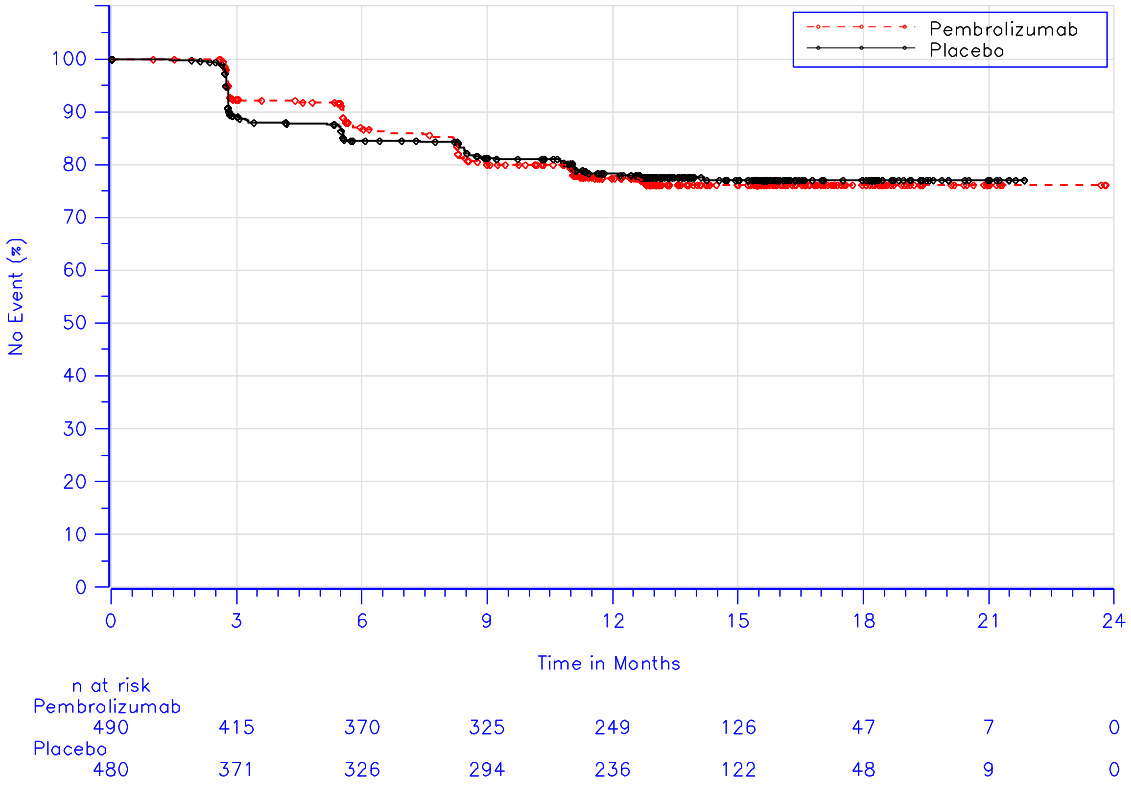
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



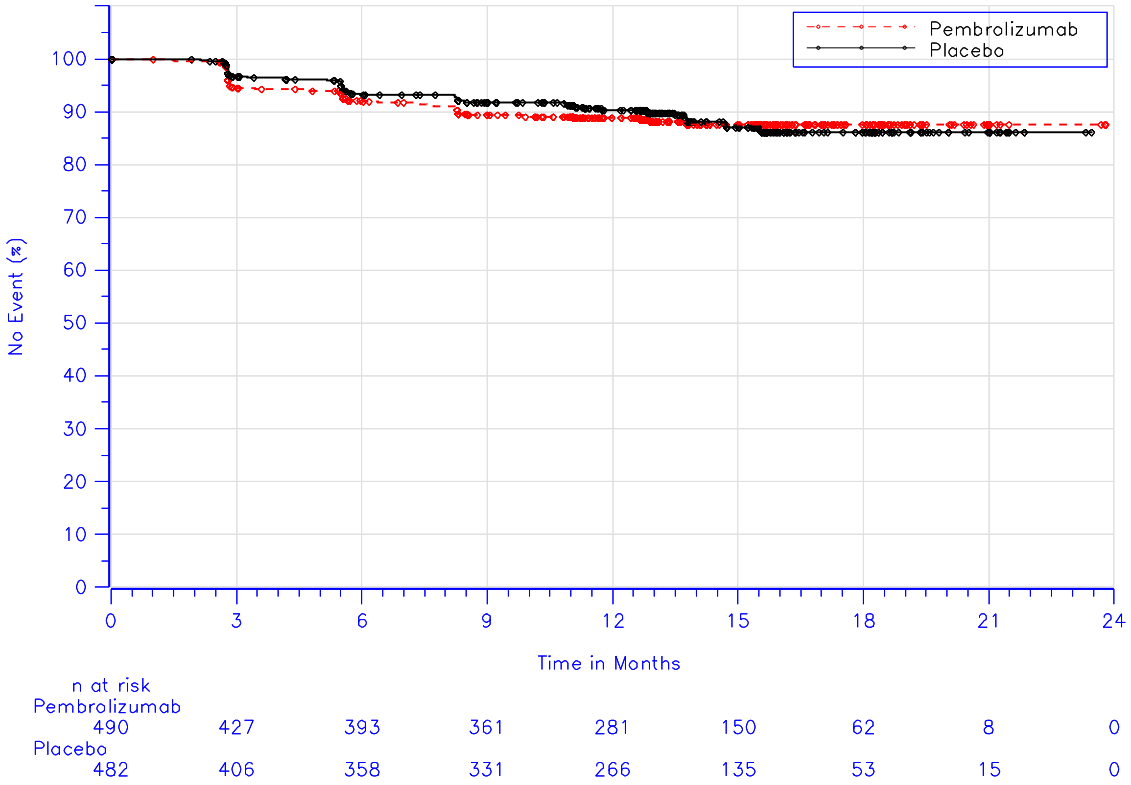
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



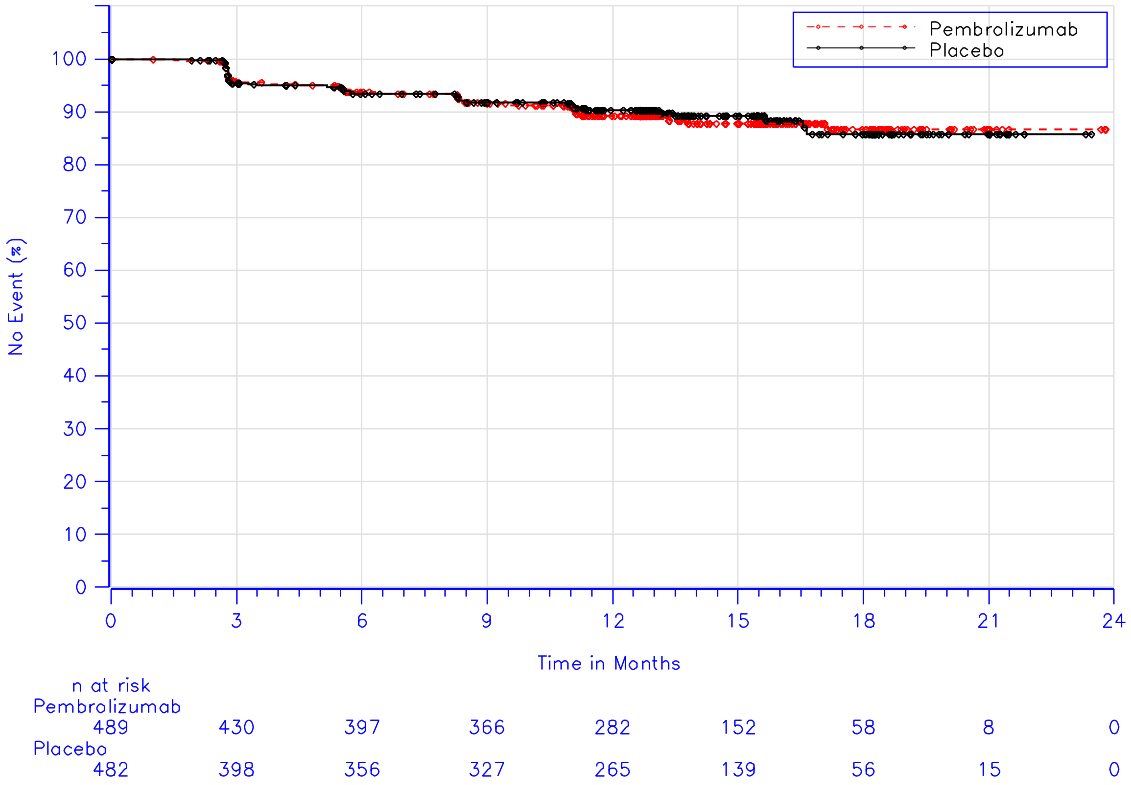
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



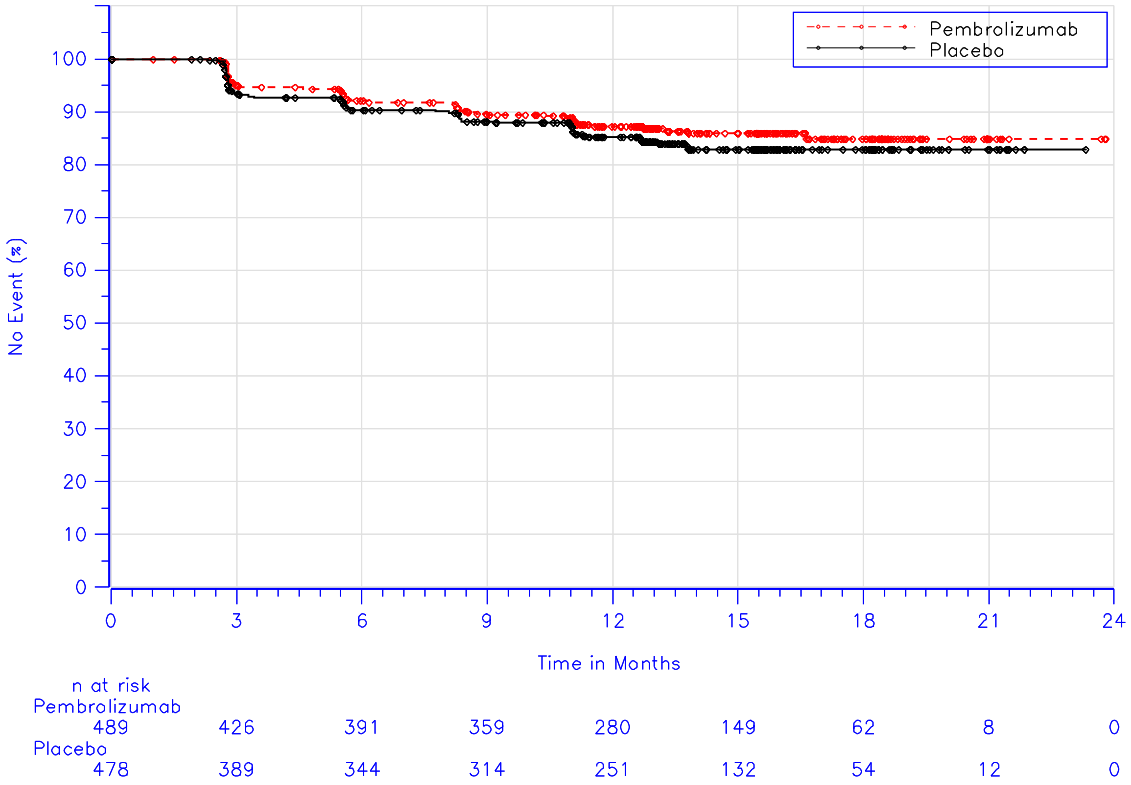
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



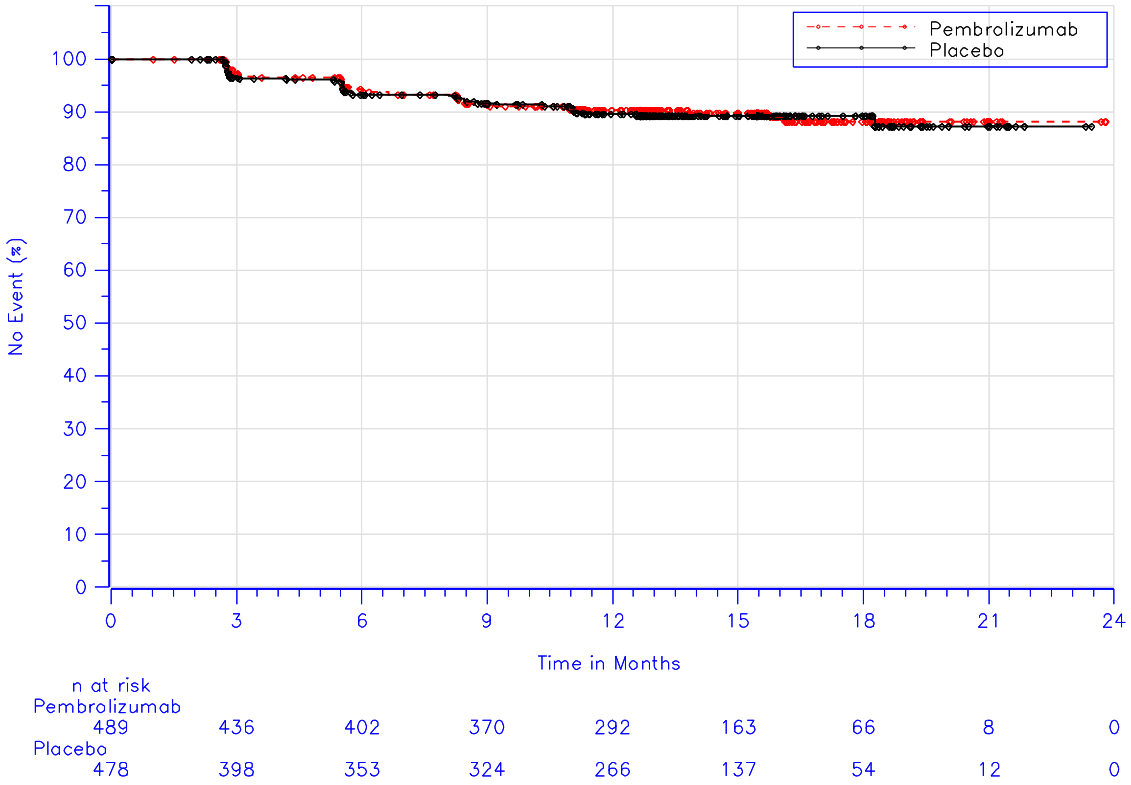
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symtomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

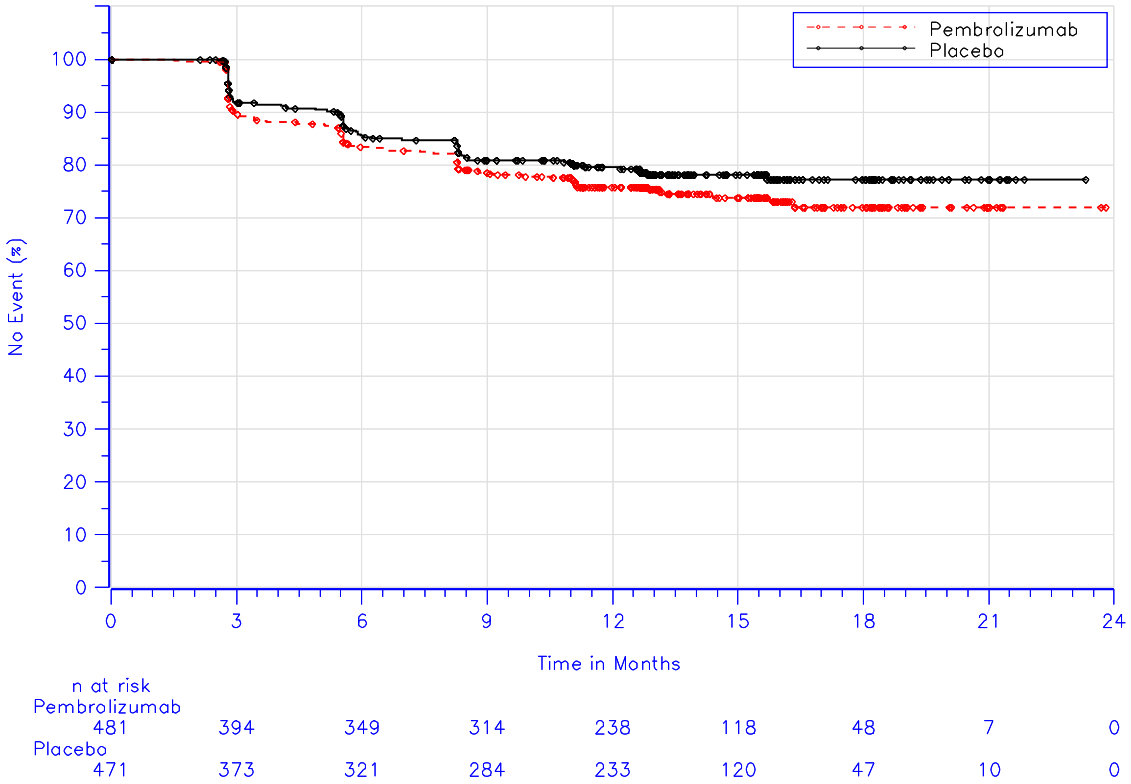
Visuelle Analogskala des EQ-5D

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
Visuelle Analogskala 10 Punkte	481	110 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	471	85 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,92; 1,61]	0,177
Visuelle Analogskala 7 Punkte	481	133 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	471	107 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,91; 1,51]	0,223

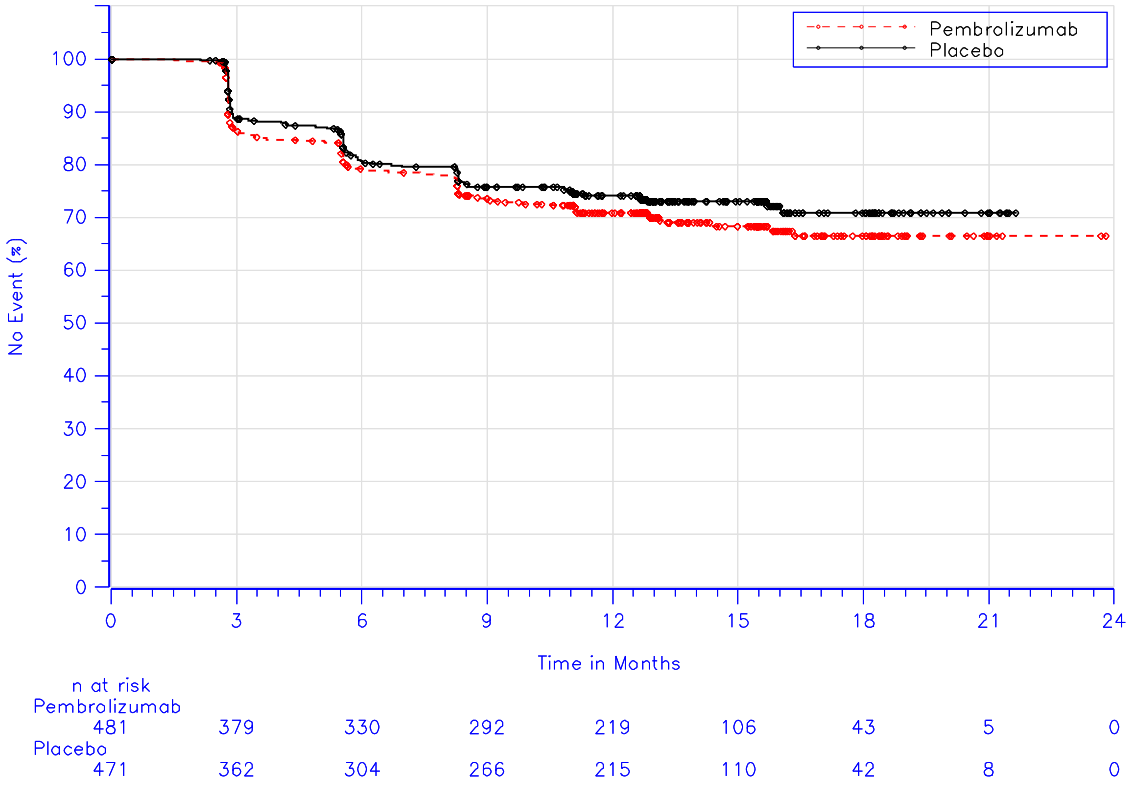
a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. 7 Punkte der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm (Tabelle 4-36, siehe auch Abbildung 20 und Abbildung 21).



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte der visuellen Analogskala des EQ-5D (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 7 Punkte der visuellen Analogskala des EQ-5D (KEYNOTE 054)

Nebenanalyse

EORTC QLQ-C30

Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-37: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	490	483
Mittelwert (SD)	19,1 (20,8)	19,1 (20,5)
Median	11,1	11,1
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	464	449
Mittelwert (SD)	23,6 (22,2)	22,8 (20,7)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	419	392
Mittelwert (SD)	23 (22,1)	21 (20,6)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;100	0;88,9
Woche 36		
N[c]	392	340
Mittelwert (SD)	24,3 (22,5)	21 (20,4)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	382	327
Mittelwert (SD)	22,8 (21,3)	22 (22,7)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	300	277
Mittelwert (SD)	21,4 (21,2)	19 (21)
Median	22,2	11,1
Min, Max	0;100	0;100
Woche 72		
N[c]	171	151
Mittelwert (SD)	18,3 (19,6)	18,8 (19,4)
Median	11,1	22,2
Min, Max	0;88,9	0;88,9

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	14,1 (13,9)	15,2 (17,6)
Median	11,1	11,1
Min, Max	0;55,6	0;66,7
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	15,2 (21)	11,8 (13,7)
Median	11,1	0
Min, Max	0;88,9	0;33,3
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	25,9 (35,7)	n.a.
Median	11,1	n.a.
Min, Max	0;66,7	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

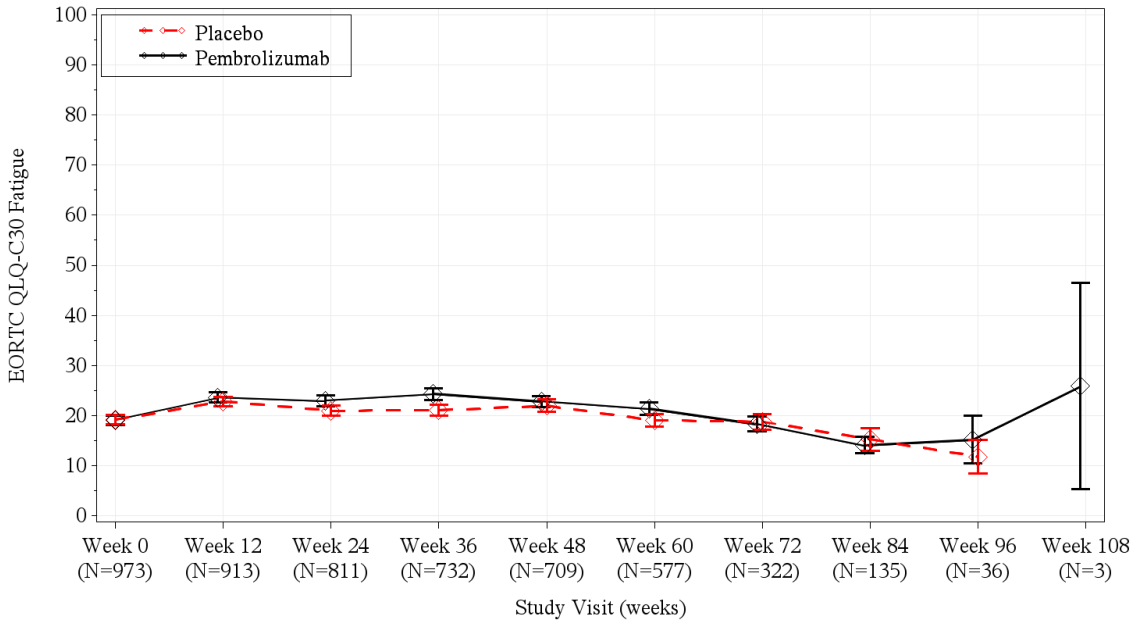


Abbildung 22: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Fatigue: Erschöpfung; N: Anzahl der Patienten

Aus Tabelle 4-37 und Abbildung 22 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-38: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 054[a]**	
	Pembrolizumab	**Placebo**
	N[b] = 508	N[b] = 499
Baseline		
N[c]	490	483
Mittelwert (SD)	1,9 (8,1)	2,4 (8,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[c]	464	449
Mittelwert (SD)	3,5 (10,5)	3,4 (8,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 24		
N[c]	419	392
Mittelwert (SD)	4,1 (11,2)	3,3 (8,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 36		
N[c]	392	340
Mittelwert (SD)	4,2 (12,5)	3,5 (10,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;83,3
Woche 48		
N[c]	382	327
Mittelwert (SD)	3,7 (11,8)	3,1 (9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;50
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	2,5 (8,4)	2,9 (8,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;83,3

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab	**Placebo**
	N[b] = 508	N[b] = 499
Woche 72		
N[c]	171	151
Mittelwert (SD)	3,1 (10,2)	3,5 (10,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	1,4 (6,1)	1,1 (4,1)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;16,7
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	4,4 (12,2)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;50	0;0
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	0 (0)	n.a.
Median	0	n.a.
Min, Max	0;0	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

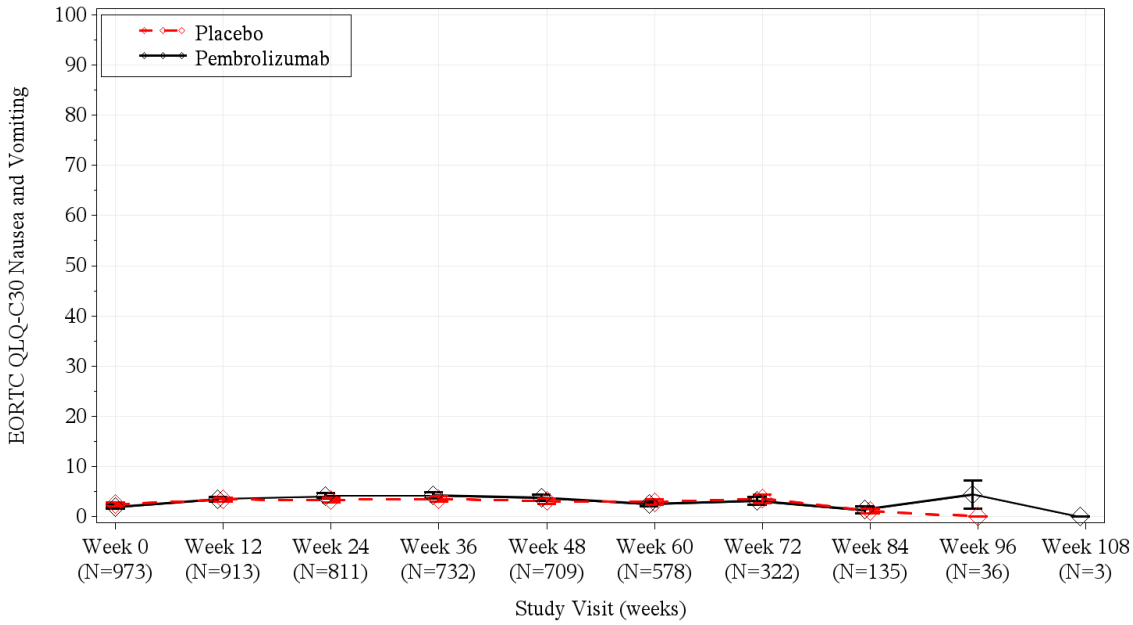


Abbildung 23: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten; Nausea and vomiting: Übelkeit und Erbrechen

Aus Tabelle 4-38 und Abbildung 23 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-39: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 054[a]**	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	490	484
Mittelwert (SD)	15,6 (21,3)	15,4 (21)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	463	449
Mittelwert (SD)	14,3 (21,9)	15 (21,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	420	393
Mittelwert (SD)	13,7 (21,1)	14,6 (21)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 36		
N[c]	393	341
Mittelwert (SD)	14,7 (22,9)	13,8 (21,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	382	327
Mittelwert (SD)	14,5 (21,2)	13,8 (21,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	12,5 (20,1)	12,5 (19,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 72		
N[c]	172	151
Mittelwert (SD)	12,7 (22)	12,4 (17,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 84		
N[c]	74	62
Mittelwert (SD)	9,7 (19,7)	9,1 (16,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	10,5 (16,9)	18,6 (25,6)
Median	0	0
Min, Max	0;50	0;66,7
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	50 (44,1)	n.a.
Median	33,3	n.a.
Min, Max	16,7;100	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

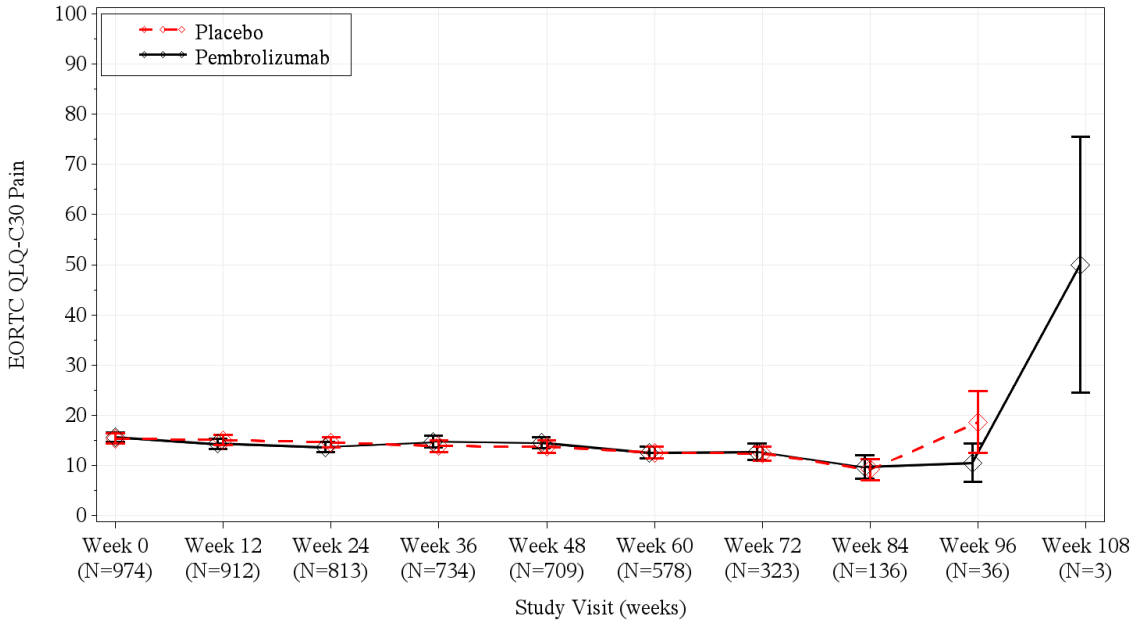


Abbildung 24: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Pain: Schmerzen

Aus Tabelle 4-39 und Abbildung 24 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem

gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Atemnot

Tabelle 4-40: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 054[a]**	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	490	482
Mittelwert (SD)	6,9 (16,1)	6,1 (15,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	464	449
Mittelwert (SD)	9,9 (18,7)	7,8 (17)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	418	392
Mittelwert (SD)	10,5 (20)	7,2 (16,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 36		
N[c]	392	339
Mittelwert (SD)	11,3 (20,1)	8,4 (16,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 48		
N[c]	377	326
Mittelwert (SD)	11,2 (21,1)	9,6 (18,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	276
Mittelwert (SD)	10,2 (19)	7,7 (16,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 72		
N[c]	171	151
Mittelwert (SD)	10,9 (20,1)	10,2 (19,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 84		
N[c]	72	62
Mittelwert (SD)	5,1 (12,1)	8,1 (15,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	5,3 (12,5)	9,8 (15,7)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	0 (0)	n.a.
Median	0	n.a.
Min, Max	0;0	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

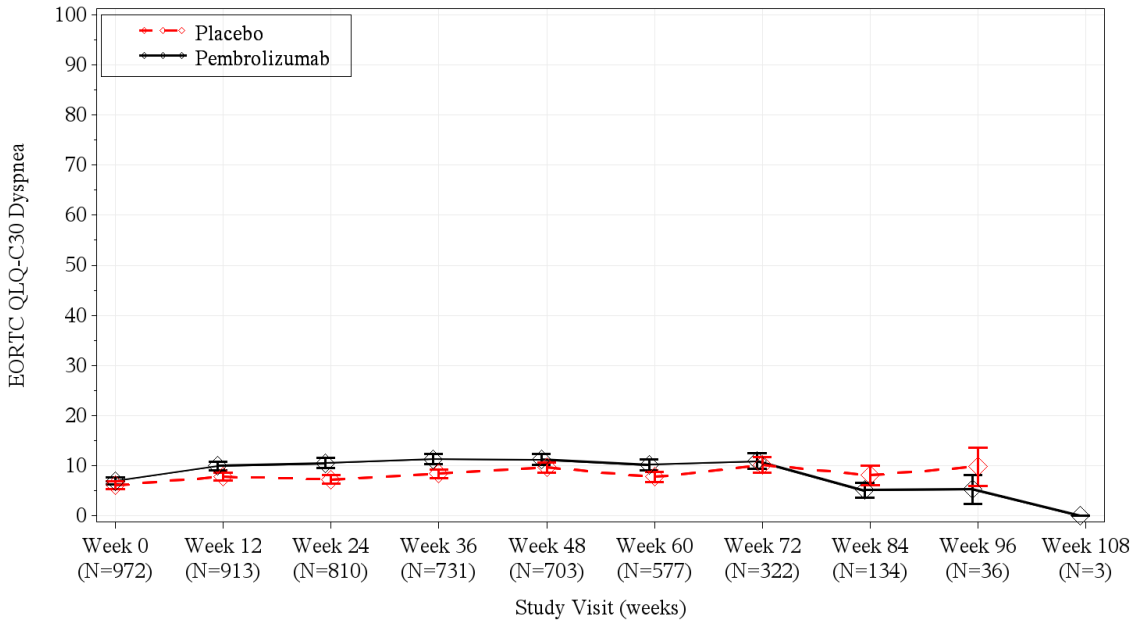


Abbildung 25: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

Dyspnea: Atemnot; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Aus Tabelle 4-40 und Abbildung 25 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Atemnot zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-41: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**Studie: KEYNOTE 054[a]**	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	490	481
Mittelwert (SD)	17,9 (24,5)	19 (25,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	463	447
Mittelwert (SD)	20,4 (27,1)	19,7 (25,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	419	391
Mittelwert (SD)	19,7 (25)	19,4 (25,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 36		
N[c]	389	340
Mittelwert (SD)	20,7 (26,6)	21 (25,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	380	326
Mittelwert (SD)	19,9 (25,7)	19,6 (26,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	16,8 (23,7)	17,9 (24,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 72		
N[c]	171	151
Mittelwert (SD)	20,1 (26,7)	15,9 (23,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	16,9 (20,1)	17,2 (21,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	14 (16,9)	7,8 (14,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	22,2 (19,2)	n.a.
Median	33,3	n.a.
Min, Max	0;33,3	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

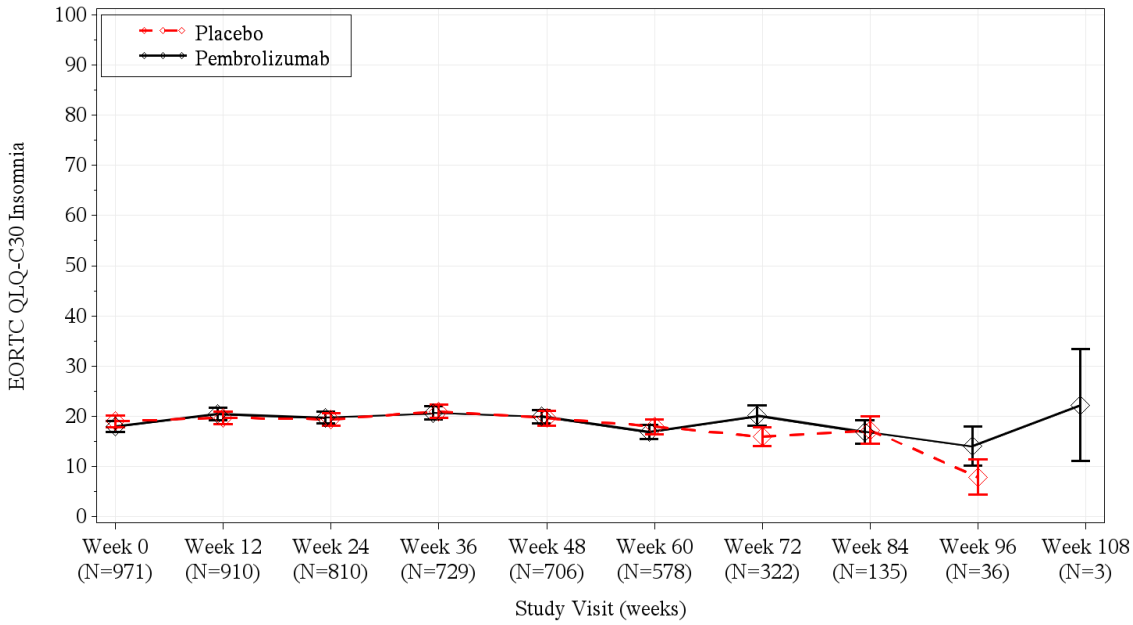


Abbildung 26: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Insomnia: Schlaflosigkeit

Aus Tabelle 4-41 und Abbildung 26 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-42: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	490	483
Mittelwert (SD)	4,4 (14,5)	6,4 (16,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	463	449
Mittelwert (SD)	7,8 (18,1)	5,2 (15,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	419	391
Mittelwert (SD)	7,9 (19,3)	5,1 (14,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 36		
N[c]	392	339
Mittelwert (SD)	7,8 (19,3)	4,9 (14,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	381	327
Mittelwert (SD)	6,3 (17,1)	5,3 (14,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	5,6 (15,9)	4,5 (12)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 72		
N[c]	170	150
Mittelwert (SD)	6,5 (17,1)	5,6 (15,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	4,1 (11)	4,3 (12,8)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N^b = 508	**Placebo** N^b = 499
Woche 96		
N^c	19	17
Mittelwert (SD)	1,8 (7,6)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;0
Woche 108		
N^c	3	0
Mittelwert (SD)	0 (0)	n.a.
Median	0	n.a.
Min, Max	0;0	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

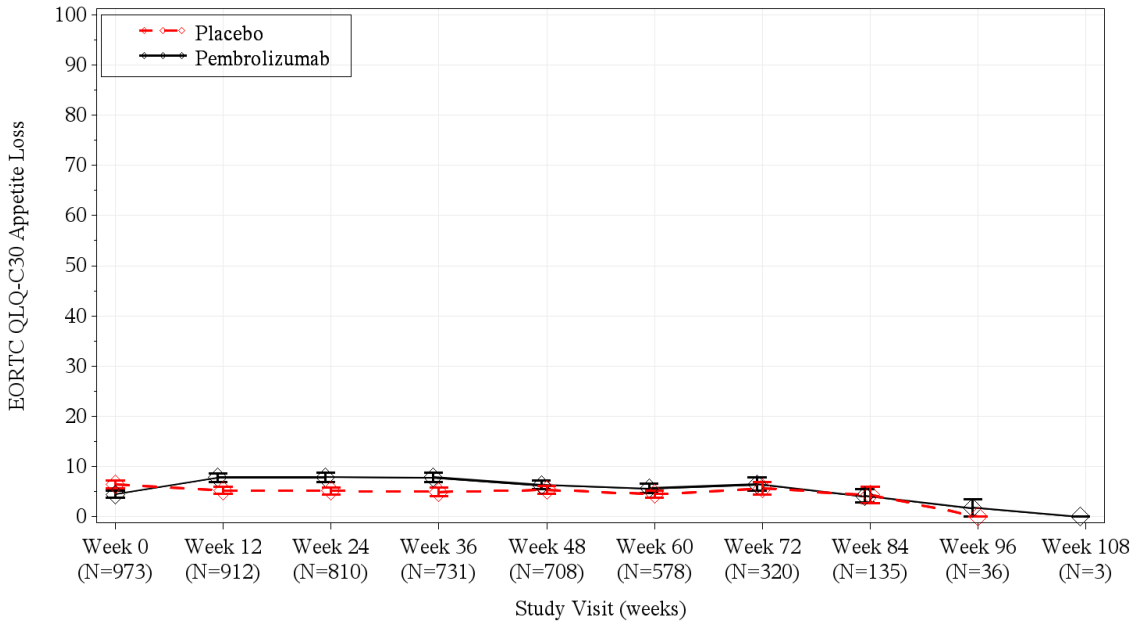


Abbildung 27: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

Appetite loss: Appetitverlust; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Aus Tabelle 4-42 und Abbildung 27 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-43: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	489	483
Mittelwert (SD)	4,9 (14,7)	6,5 (16,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	462	449
Mittelwert (SD)	6,1 (15,9)	8,5 (19)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	419	392
Mittelwert (SD)	6,4 (16,4)	6 (15,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 36		
N[c]	392	338
Mittelwert (SD)	6 (16,5)	5,7 (15,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	382	326
Mittelwert (SD)	6,4 (16,1)	7,6 (18,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	5,9 (15,4)	5,5 (14,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 72		
N[c]	171	151
Mittelwert (SD)	5,1 (15,3)	6,6 (16,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	3,7 (11,9)	2,2 (8,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	8,8 (15,1)	3,9 (16,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	11,1 (19,2)	n.a.
Median	0	n.a.
Min, Max	0;33,3	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

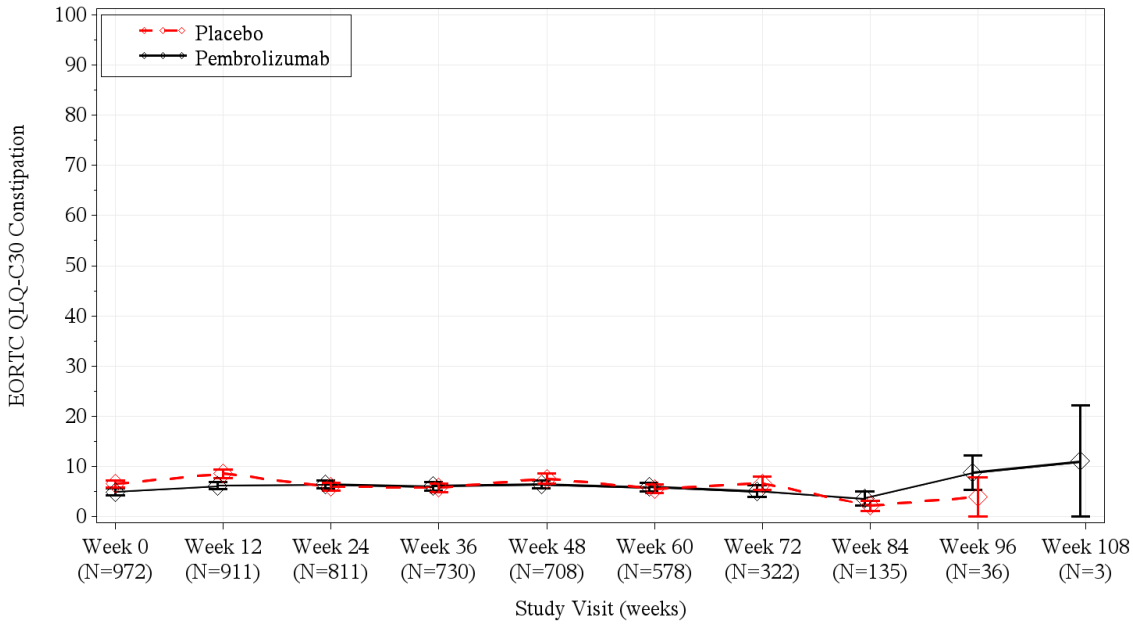


Abbildung 28: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

Constipation: Verstopfung; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Aus Tabelle 4-43 und Abbildung 28 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4-44: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	489	479
Mittelwert (SD)	5,5 (14,4)	5,4 (15)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	462	442
Mittelwert (SD)	7,4 (18,3)	9,5 (18,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	419	390
Mittelwert (SD)	7 (17,1)	7,4 (15,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 36		
N[c]	392	340
Mittelwert (SD)	8 (17)	6,7 (15,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 48		
N[c]	382	325
Mittelwert (SD)	8,6 (19,2)	7,3 (16,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	5,5 (14,9)	9,7 (19,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 72		
N[c]	172	150
Mittelwert (SD)	7,2 (15,9)	8 (16,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	5,5 (14,7)	6,5 (15,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	3,5 (10,5)	3,9 (11,1)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	0 (0)	n.a.
Median	0	n.a.
Min, Max	0;0	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

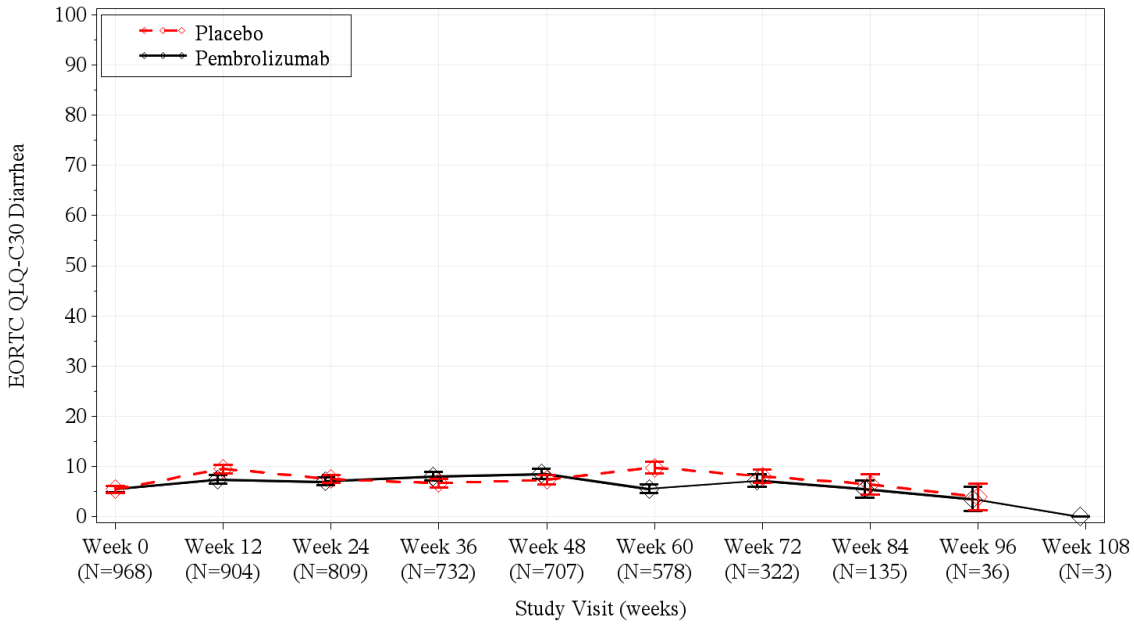


Abbildung 29: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

Diarrhea: Diarrhö; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Aus Tabelle 4-44 und Abbildung 29 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten

Tabelle 4-45: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	**Studie: KEYNOTE 054[a]**	
	Pembrolizumab	**Placebo**
	N[b] = 508	N[b] = 499
Baseline		
N[c]	489	479
Mittelwert (SD)	13,4 (24,3)	14,1 (25,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	462	443
Mittelwert (SD)	10,8 (22,1)	11,7 (22,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	419	391
Mittelwert (SD)	11,6 (23,4)	10,7 (21,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 36		
N[c]	391	340
Mittelwert (SD)	12,2 (23,2)	11,7 (23,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	379	321
Mittelwert (SD)	10,7 (21,5)	10,9 (20,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	10,2 (20,9)	10 (19,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 72		
N[c]	171	150
Mittelwert (SD)	9,9 (18,8)	8,4 (18,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	6,4 (16,3)	5,4 (12,4)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab	**Placebo**
	N[b] = 508	N[b] = 499
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	7 (23,8)	2 (8,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	0 (0)	n.a.
Median	0	n.a.
Min, Max	0;0	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

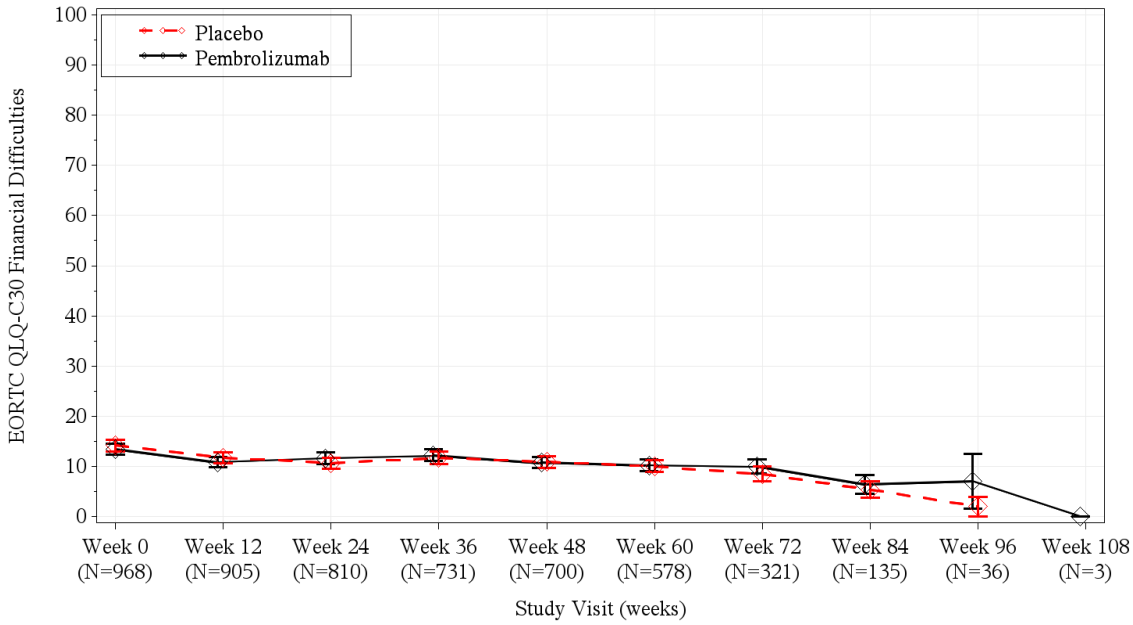


Abbildung 30: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

Financial Difficulties: finanzielle Schwierigkeiten; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Aus Tabelle 4-45 und Abbildung 30 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Visuelle Analogskala des EQ-5D

Tabelle 4-46: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EuroQoL visuelle Analogskala	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 507	**Placebo** N[b] = 497
Baseline		
N[c]	481	471
Mittelwert (SD)	79,7 (16,1)	79,7 (15)
Median	80	80
Min, Max	6;100	20;100
Woche 12		
N[c]	437	432
Mittelwert (SD)	78,7 (15,8)	81 (14,2)
Median	80	83
Min, Max	10;100	27;100
Woche 24		
N[c]	401	380
Mittelwert (SD)	79,6 (15,1)	80,3 (15,2)
Median	82	82
Min, Max	7;100	7;100
Woche 36		
N[c]	372	322
Mittelwert (SD)	78,2 (16,4)	81,1 (14,9)
Median	80	85
Min, Max	15;100	0;100
Woche 48		
N[c]	377	314
Mittelwert (SD)	80,3 (15,3)	81,1 (15)
Median	82	84,5
Min, Max	18;100	8;100
Woche 60		
N[c]	296	270
Mittelwert (SD)	81,4 (13,8)	82,4 (14,3)
Median	85	85
Min, Max	20;100	19;100
Woche 72		
N[c]	165	148
Mittelwert (SD)	81,5 (15,2)	83,1 (12,6)
Median	85	85,5
Min, Max	26;100	38;100
Woche 84		
N[c]	71	62
Mittelwert (SD)	84,5 (13,1)	85,2 (12,7)
Median	85	87,5
Min, Max	40;100	49;100

EuroQoL visuelle Analogskala	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 507	**Placebo** N[b] = 497
Woche 96		
N[c]	19	16
Mittelwert (SD)	87 (8,9)	84,8 (12)
Median	85	87,5
Min, Max	72;100	48;99
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	70,7 (26,6)	n.a.
Median	85	n.a.
Min, Max	40;87	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

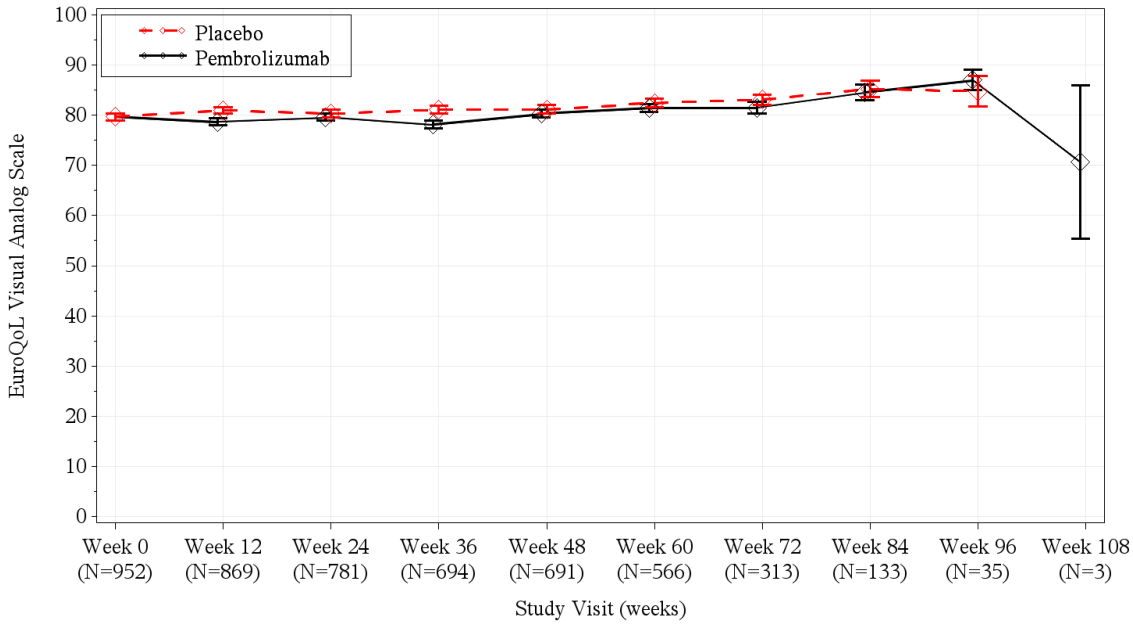


Abbildung 31: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 054)
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Fragebogens EQ-5D zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Aus Tabelle 4-46 und Abbildung 31 ist ersichtlich, dass sich die Werte der visuellen Analogskal zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

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 randomisierte kontrolliierte Studie zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 054 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach geografischer Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.4 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 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 054	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30-Fragenbogens Version 3 herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) 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 (59). **Hauptanalyse:** Eine klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist definiert als eine Verschlechterung um 10 Punkte von Baseline bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung bezogen auf den adjuvanten Teil (Teil I) der Studie KEYNOTE 054. Von einer bestätigten Verschlechterung wird ausgegangen wenn sich der Patient von Baseline zu einer nachfolgenen PRO-Erhebung um 10 Punkte verschlechtert **UND** zusätzlich die darauffolgende Erhebung diese Verschlechterung bestätigt. Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren PRO-Erhebung um 10 Punkte verschlechtert und nachfolgend verstirbt oder vom Placebo- in den Pembrolizumab-Arm wechselte (Crossover) bzw. eine erneute Pembrolizumab-Behandlung (Rechallenge) erhalten hat

Studie	Operationalisierung
	Die Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als Zeit von Start der Studienmedikation bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, welche nachfolgend bestätigt wird. Patienten mit einer fehlenden PRO-Erhebung zu Baseline werden zensiert zum Zeitpunkt des Starts der Studienmedikation. Patienten, welche keine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung hatten wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung oder zum Datenschnitt 02.10.2017 zensiert. **Nebenanalyse:** In der vorliegenden Nutzenbewertung wird, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen über die jeweiligen Erhebungszeitpunke hinweg dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median, Minimum und Maxium zum jeweiligen Zeitpunkt tabelarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30- und EQ-5D-Fragebogen werden gemäß Studienprotokoll zu Baseline, zu Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 und zu Monat 30, 36, 42 und 48 erhoben. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population. Der Analysezeitraum umfasst die Zeit ab Randomisierung bis zum Datenschnitt 02.10.2017.
EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte	

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 4-48: 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 054	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Die Rücklaufquoten betrugen beim EORTC QLQ-C30 bis Woche 24 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 24 sank die Rücklaufquote im Placebo-Arm unter 70 %. Zu Woche 60 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Somit kann generell eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden wird daher das Verzerrungspotential für die Auswertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils als hoch eingestuft.

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

Im Folgenden wird für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität die Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte dargestellt. Ergänzend erfolgt eine Nebenanalyse des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg, dargestellt in einer deskriptiven Übersicht. Für eine mögliche Ableitung des Zusatznutzens sind die Ergebnisse der Hauptanalyse (Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung) relevant.

Hauptanalyse

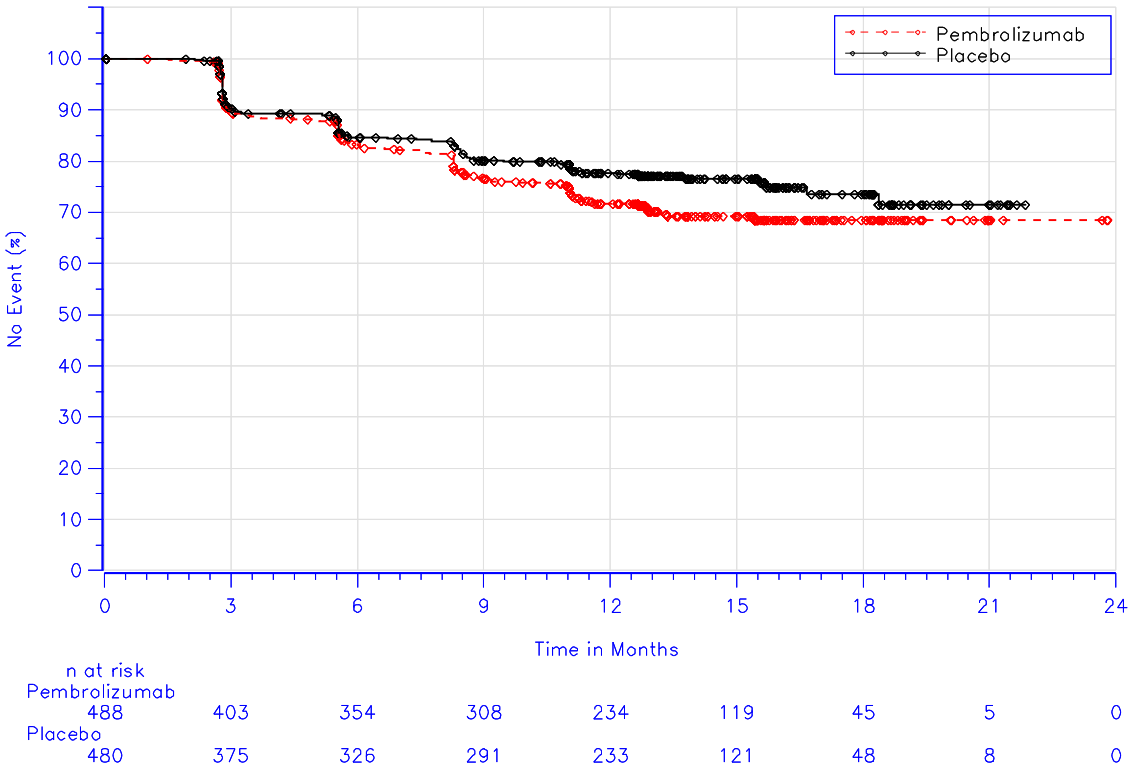
EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
Globaler Gesundheitszustand	488	129 (26,4)	Nicht erreicht [-; -]	481	98 (20,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,95; 1,61]	0,114
Körperliche Funktion	490	62 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	483	56 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,70; 1,45]	0,948
Rollenfunktion	489	99 (20,2)	Nicht erreicht [21,0; -]	483	89 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,76; 1,36]	0,904
Emotionale Funktion	489	78 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	481	75 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,67; 1,27]	0,630
Kognitive Funktion	489	124 (25,4)	Nicht erreicht [-; -]	481	109 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,83; 1,38]	0,607
Soziale Funktion	489	82 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	480	74 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,74; 1,39]	0,915

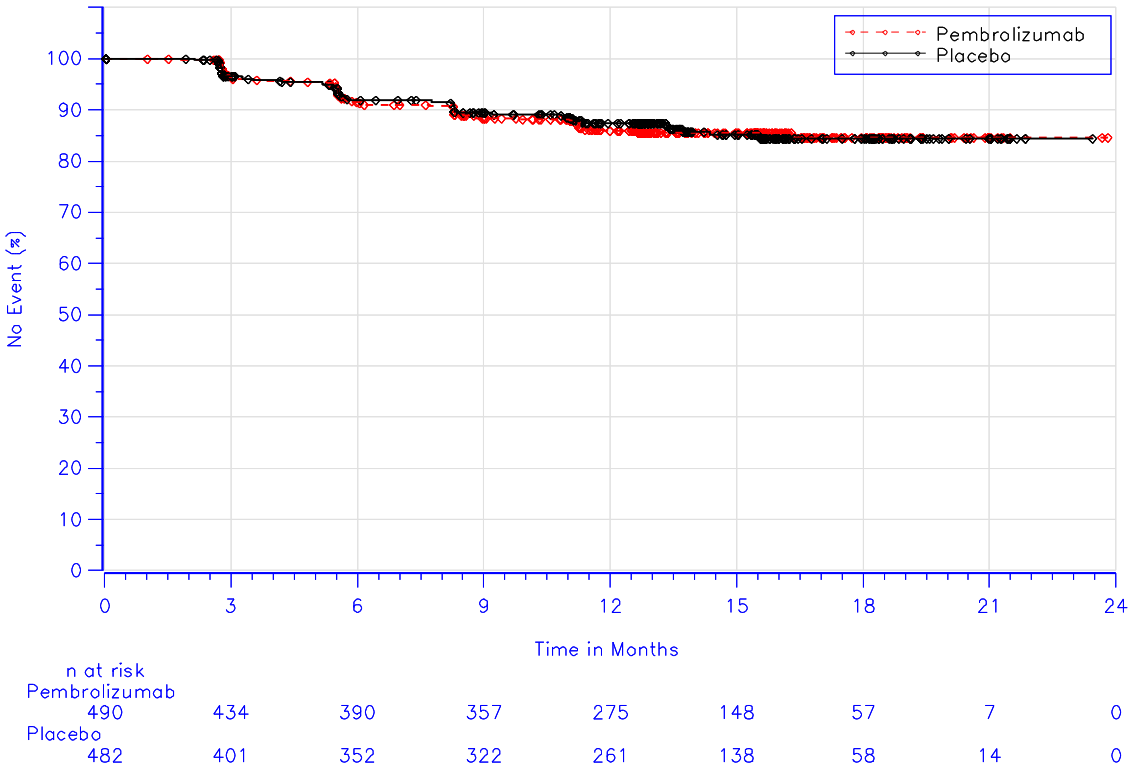
a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 zeigte sich beim Globalen Gesundheitsstatus und in keiner der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm (Tabelle 4-49, siehe auch: Abbildung 32, Abbildung 33, Abbildung 34, Abbildung 35, Abbildung 36 und Abbildung 37).



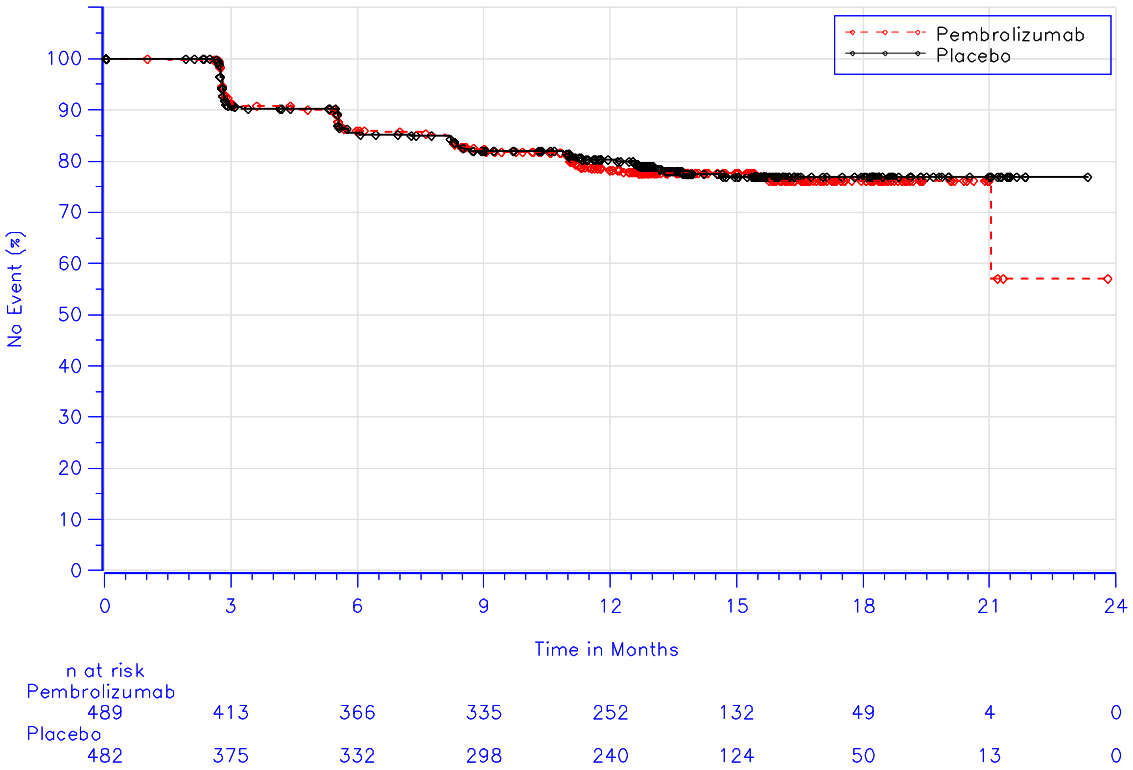
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 32: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



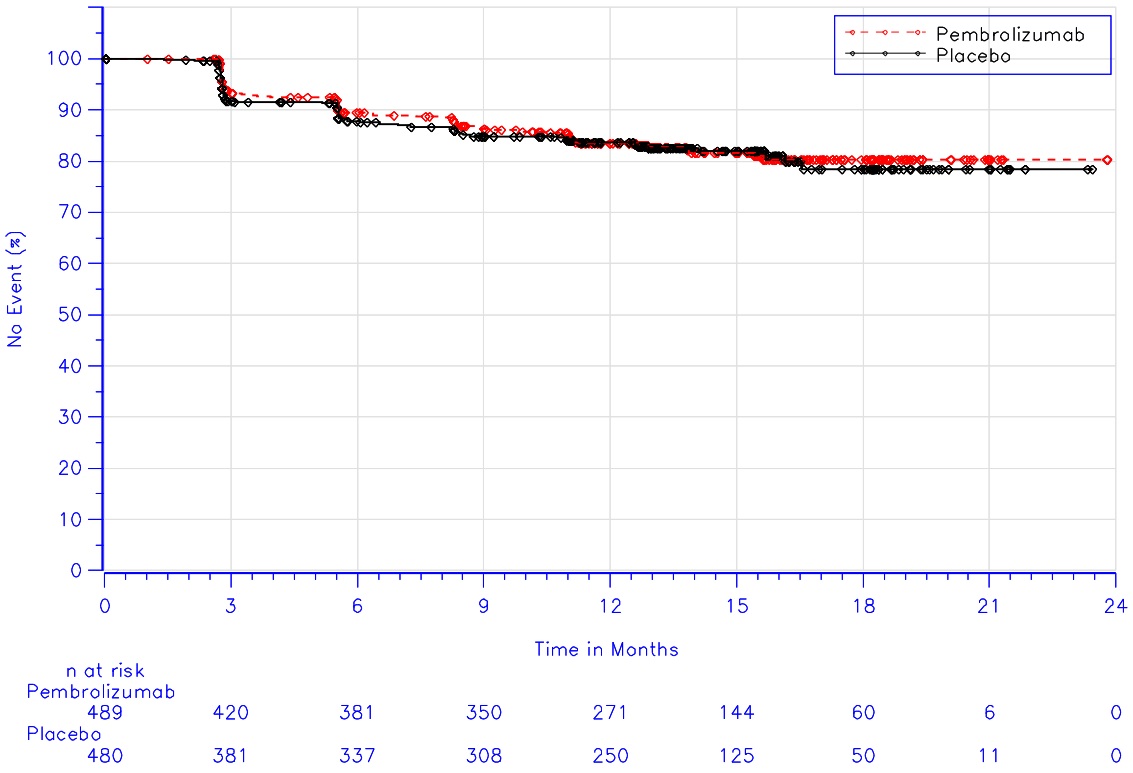
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 33: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



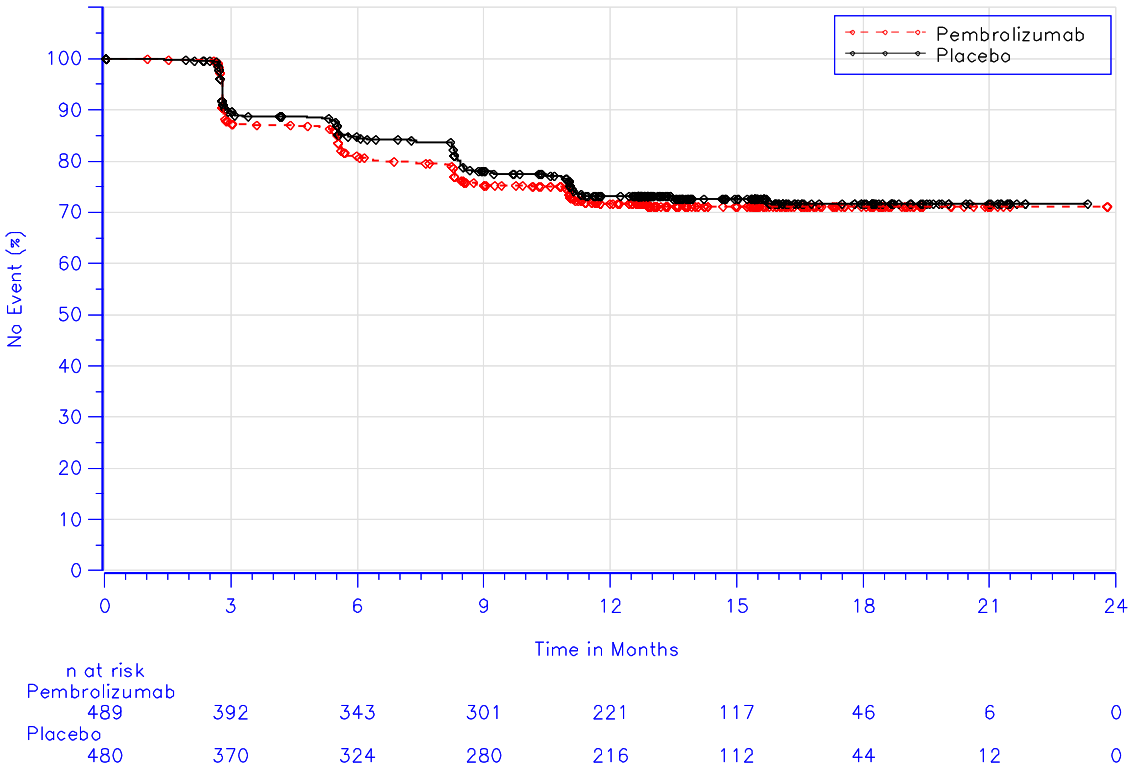
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 34: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



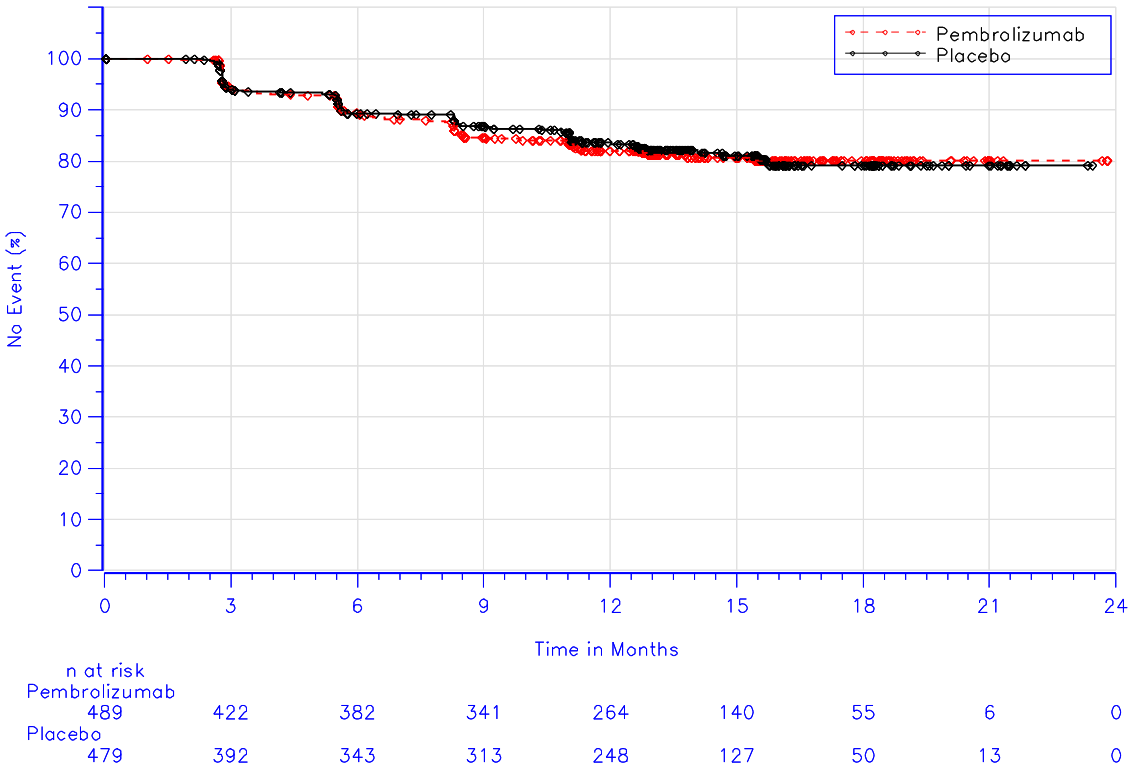
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 35: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 36: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 37: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

Nebenanalyse

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-50: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Globaler Gesundheitszustand	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	488	481
Mittelwert (SD)	77,1 (18)	76,8 (17,9)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	8,3;100
Woche 12		
N[c]	463	444
Mittelwert (SD)	75,6 (19)	77,8 (18,1)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	8,3;100
Woche 24		
N[c]	418	392
Mittelwert (SD)	76,2 (18,6)	77,2 (17,6)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 36		
N[c]	391	340
Mittelwert (SD)	74,6 (20,5)	77,5 (17,9)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	382	326
Mittelwert (SD)	75,8 (18,8)	77 (19)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	77 (18,5)	78,6 (18,6)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	8,3;100
Woche 72		
N[c]	170	151
Mittelwert (SD)	79 (17,2)	79,3 (16)
Median	83,3	83,3
Min, Max	16,7;100	16,7;100

Globaler Gesundheitszustand	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	81,3 (16,5)	81,6 (16)
Median	83,3	83,3
Min, Max	33,3;100	25;100
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	87,3 (10,5)	79,9 (13,2)
Median	83,3	83,3
Min, Max	66,7;100	50;100
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	69,4 (31,5)	n.a.
Median	83,3	n.a.
Min, Max	33,3;91,7	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

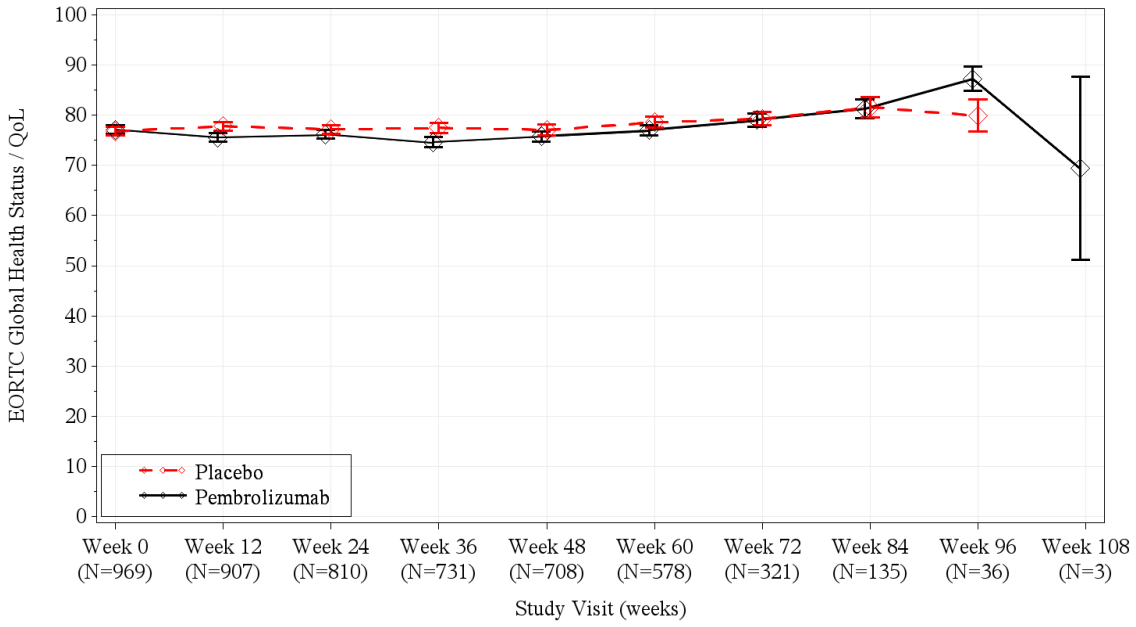


Abbildung 38: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Health Status: Globaler Gesundheitszustand; QoL: Lebensqualität

Aus Tabelle 4-50 und Abbildung 38 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Globalen Gesundheitsstatus zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-51: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**Studie: KEYNOTE 054[a]**	
	Pembrolizumab	**Placebo**
	N[b] = 508	N[b] = 499
Baseline		
N[c]	490	483
Mittelwert (SD)	90,1 (14)	90,8 (12)
Median	93,3	93,3
Min, Max	20;100	33,3;100
Woche 12		
N[c]	464	448
Mittelwert (SD)	90 (14,7)	90,8 (13,1)
Median	93,3	93,3
Min, Max	0;100	20;100
Woche 24		
N[c]	419	392
Mittelwert (SD)	90,7 (14,1)	90,8 (13,1)
Median	100	93,3
Min, Max	13,3;100	6,7;100
Woche 36		
N[c]	391	340
Mittelwert (SD)	89,5 (14,8)	91,3 (13)
Median	93,3	100
Min, Max	33,3;100	33,3;100
Woche 48		
N[c]	382	327
Mittelwert (SD)	90,6 (13,1)	91 (13,7)
Median	93,3	100
Min, Max	13,3;100	0;100
Woche 60		
N[c]	300	277
Mittelwert (SD)	91 (14,1)	92,3 (13,1)
Median	100	100
Min, Max	13,3;100	13,3;100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	Placebo N[b] = 499
Woche 72		
N[c]	171	151
Mittelwert (SD)	91,5 (13,9)	91,1 (12)
Median	100	93,3
Min, Max	26,7;100	33,3;100
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	93,4 (10,3)	94,3 (8,3)
Median	100	100
Min, Max	58,3;100	66,7;100
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	92,6 (12,9)	92,9 (9,6)
Median	100	100
Min, Max	60;100	73,3;100
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	66,7 (46,7)	n.a.
Median	86,7	n.a.
Min, Max	13,3;100	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

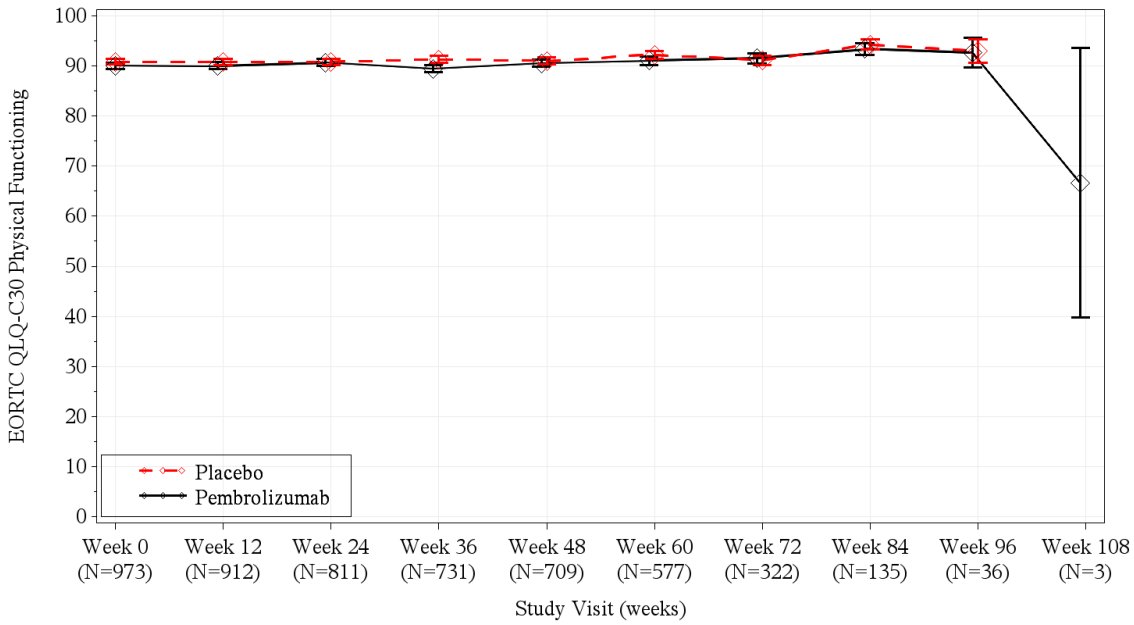


Abbildung 39: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Physical functioning: Körperliche Funktion

Aus Tabelle 4-51 und Abbildung 39 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperliche Funktion zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-52: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	489	483
Mittelwert (SD)	82,1 (24,6)	82,2 (24,3)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	463	449
Mittelwert (SD)	84,4 (23,3)	86,4 (21,9)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	419	392
Mittelwert (SD)	85,5 (22,3)	86,1 (21,7)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 36		
N[c]	392	339
Mittelwert (SD)	83,4 (24,8)	87,4 (19,6)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	382	325
Mittelwert (SD)	84,8 (21,8)	86,8 (23,3)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	86,5 (22,3)	87,9 (20,2)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 72		
N[c]	171	151
Mittelwert (SD)	86,7 (22,9)	87,4 (19,6)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 84		
N[c]	74	62
Mittelwert (SD)	89,4 (18,4)	92,2 (16,5)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	33,3;100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	91,2 (19,5)	89,2 (13,1)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	66,7;100
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	55,6 (50,9)	n.a.
Median	66,7	n.a.
Min, Max	0;100	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

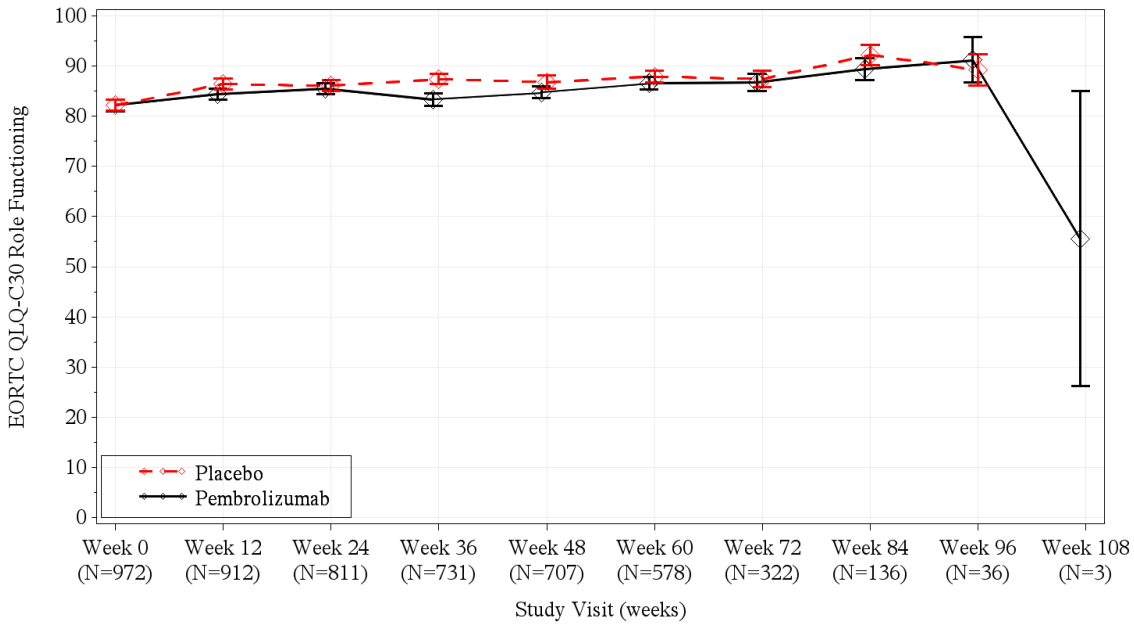


Abbildung 40: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Role functioning: Rollenfunktion

Aus Tabelle 4-52 und Abbildung 40 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf

einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-53: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	489	481
Mittelwert (SD)	83,1 (18,8)	82,3 (18,9)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	463	444
Mittelwert (SD)	82,9 (19,5)	83,5 (19,2)
Median	91,7	91,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	419	391
Mittelwert (SD)	83,7 (17,8)	84,1 (19,5)
Median	91,7	91,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 36		
N[c]	392	340
Mittelwert (SD)	82,9 (20,2)	84,3 (19,9)
Median	91,7	91,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	382	326
Mittelwert (SD)	84,4 (18,1)	84,2 (20)
Median	91,7	91,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	85,2 (17,7)	85,5 (19,6)
Median	91,7	91,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 72		
N[c]	172	150
Mittelwert (SD)	84,9 (18,9)	84,7 (18,5)
Median	91,7	91,7
Min, Max	16,7;100	8,3;100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	87,3 (13,4)	89,3 (14,3)
Median	91,7	95,8
Min, Max	50;100	41,7;100
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	89,5 (12,7)	93,6 (9,1)
Median	91,7	100
Min, Max	66,7;100	75;100
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	100 (0)	n.a.
Median	100	n.a.
Min, Max	100;100	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

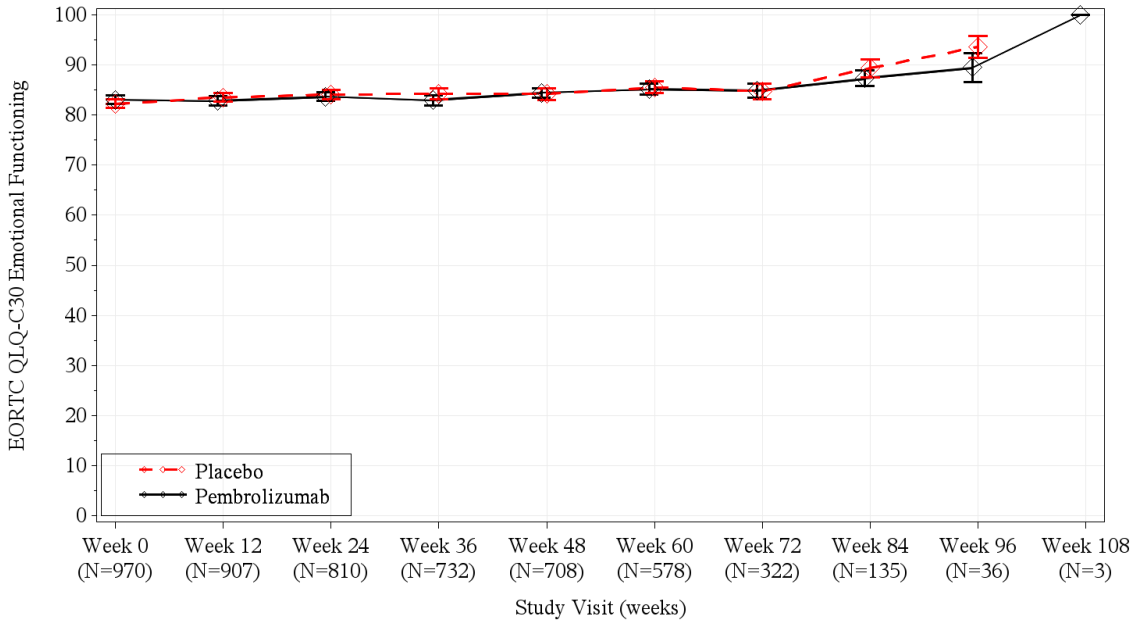


Abbildung 41: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

Emotional Functioning: Emotionale Funktion; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Aus Tabelle 4-53 und Abbildung 41 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-54: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**Studie: KEYNOTE 054[a]**	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	489	481
Mittelwert (SD)	90,8 (16,4)	90,6 (16)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	463	444
Mittelwert (SD)	88,7 (18)	89,9 (16,7)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	420	391
Mittelwert (SD)	88,8 (15,5)	89,3 (17,1)
Median	100	100
Min, Max	16,7;100	0;100
Woche 36		
N[c]	392	341
Mittelwert (SD)	86,7 (19,5)	88,7 (19,6)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	382	326
Mittelwert (SD)	88,6 (17,9)	87,4 (18,3)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	89 (16,3)	89,8 (16,4)
Median	100	100
Min, Max	16,7;100	33,3;100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 72		
N[c]	172	150
Mittelwert (SD)	90,1 (16,3)	89,8 (16,6)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	33,3;100
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	91,8 (14,5)	93,8 (10,6)
Median	100	100
Min, Max	50;100	66,7;100
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	87,7 (22,1)	95,1 (9,8)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	66,7;100
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	88,9 (19,2)	n.a.
Median	100	n.a.
Min, Max	66,7;100	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

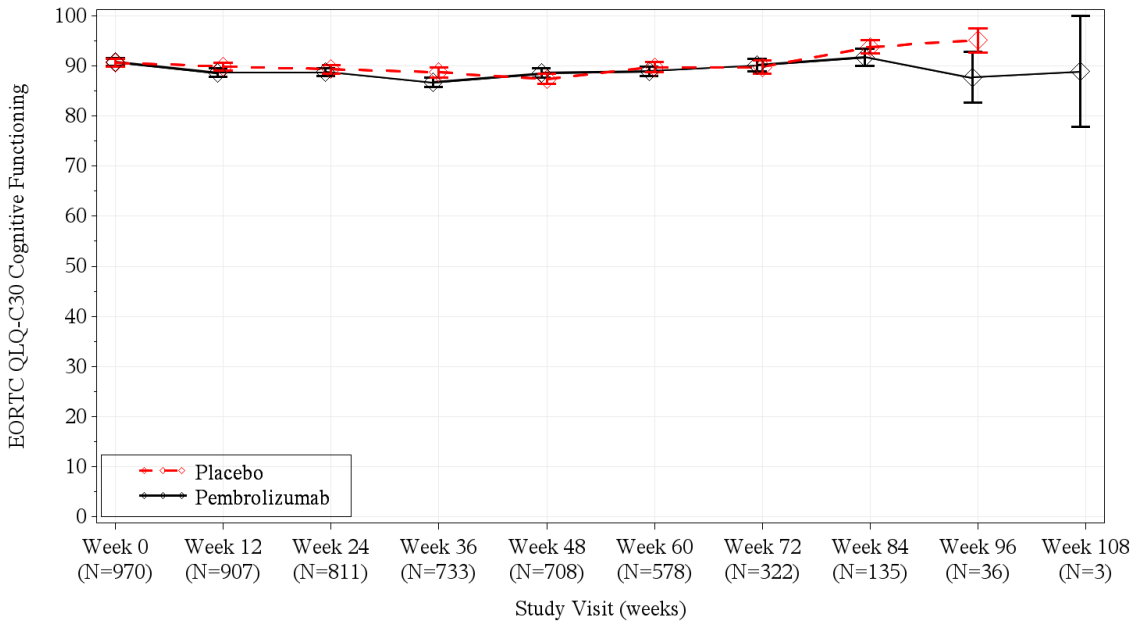


Abbildung 42: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

Cognitive Functioning: Kognitive Funktion; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Aus Tabelle 4-54 und Abbildung 42 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-55: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Baseline		
N[c]	489	480
Mittelwert (SD)	85,2 (21,4)	84,9 (21,8)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[c]	463	444
Mittelwert (SD)	88,3 (19,7)	89,3 (18,7)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	420	391
Mittelwert (SD)	89,1 (17,9)	90,1 (17,6)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 36		
N[c]	392	341
Mittelwert (SD)	87,6 (20,8)	89,8 (19,1)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[c]	381	326
Mittelwert (SD)	88,1 (19)	89,8 (18,6)
Median	100	100
Min, Max	16,7;100	0;100
Woche 60		
N[c]	301	277
Mittelwert (SD)	88,4 (20,8)	89,8 (19,3)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 72		
N[c]	172	150
Mittelwert (SD)	89 (20,6)	89,8 (19,3)
Median	100	100
Min, Max	0;100	0;100
Woche 84		
N[c]	73	62
Mittelwert (SD)	93,2 (15,7)	94,6 (13,1)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	33,3;100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b] = 508	**Placebo** N[b] = 499
Woche 96		
N[c]	19	17
Mittelwert (SD)	91,2 (18,7)	95,1 (11,4)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	66,7;100
Woche 108		
N[c]	3	0
Mittelwert (SD)	83,3 (16,7)	n.a.
Median	83,3	n.a.
Min, Max	66,7;100	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SD: Standardabweichung.

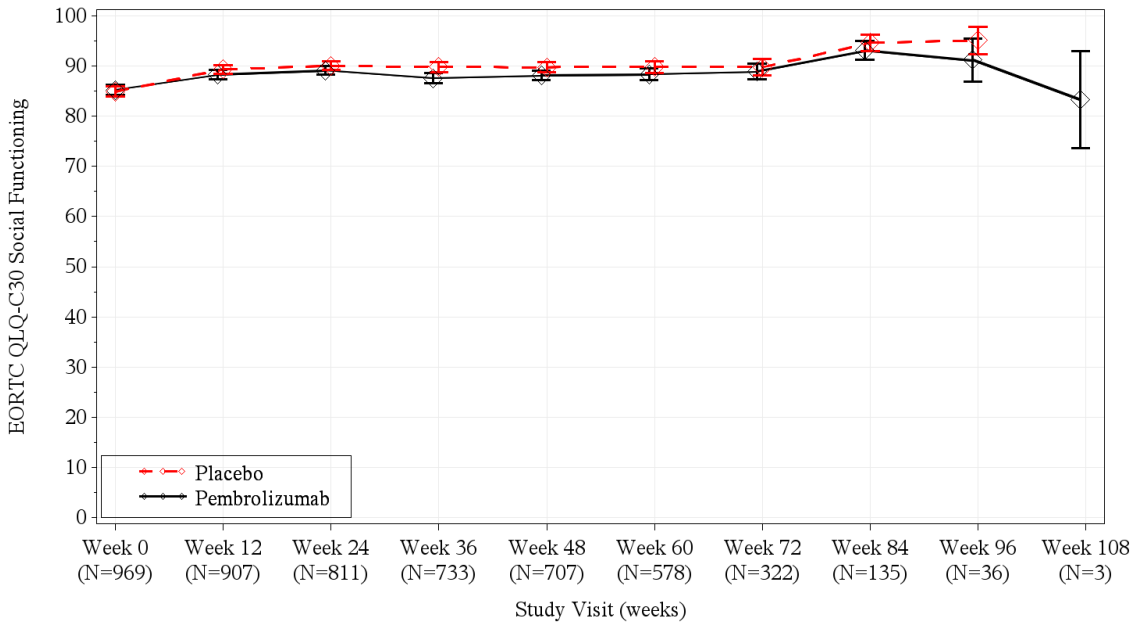


Abbildung 43: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 054)

EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Social Functioning: Soziale Funktion

Aus Tabelle 4-55 und Abbildung 43 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Soziale Funktion zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu Baseline kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf

einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 054 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach geografischer Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.5 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 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 054	Zeit bis zum Auftreten eines UE Die Zeit bis zum Auftreten eines UE ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE. Ein UE war hierbei definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel sein. Zeit bis zum Auftreten eines SUE Die Zeit bis zum Auftreten eines SUE ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten SUE. Ein SUE war jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es handelt sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler • Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis Zeit bis zum Auftreten eines Schweren UE Die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren UE ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Schweren UE nach CTCAE-Grad 3 – 5 (Version 4.03). Der Begriff „Schwer“ wird hierbei benutzt um die Intensität des UE mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 1 – 5) zu beschreiben. Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines UE Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines UE ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines UE.

Studie	Operationalisierung
	Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI Die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten AEOSI (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI); Preferred Terms). Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden AEOSI Die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Schwerwiegenden AEOSI. Zeit bis zum Auftreten eines Schweren AEOSI CTCAE-Grad 3 – 5 Die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren AEOSI CTCAE-Grad 3 – 5 ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3 – 5. Zusätzlich erfolgte eine Aufteilung nach SOC und PT. Die Beobachtungsdauer für UE ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu dem Eintritt eines der nachfolgenden Ereignisse (relevant ist das jeweils zuerst auftretende Ereignis): • 30 Tage nach Behandlungsende für UE bzw. 90 Tage für SUE • Wechsel in Teil II der Studie • Todeszeitpunkt • Zeitpunkt des Datenschnitts (02.10.2017) UE wurden in der Studie KEYNOTE 054 nach MedDRA, in der Version 20.1, kodiert. Um eine Doppelzählung zu vermeiden wurde das primäre RFS-Ereignis nicht als UE mit ausgewiesen. Alle Auswertungen zu UE erfolgten auf Grundlage der ASaT-Population. Der Analysezeitraum umfasst die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt 02.10.2017.
AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RFS: Rezidivfreies Überleben; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-57: 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 054						
UE gesamt	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–5)	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen eines UE	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
UE nach Systemorganklasse	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
AEOSI	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig

a: Für Auswertungen der UE wurde die ASaT-Population verwendet. Die ASaT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten. Alle Patienten in der ASaT-Population haben die Behandlung erhalten zu welcher sie randomisiert wurden, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Um das Verträglichkeitspofil einer Intervention adäquat abzubilden ist generell anzumerken, dass eine Zuordnung der Patienten zu der Behandlung, welche sie tatsächlich bekommen haben, informativer ist als eine Zuordnung zu der Gruppe in welche sie randomisiert wurden.

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunkts beobachtet werden.

Die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab war mit 375 Tagen bei den Unerwünschten Ereignissen und 393 Tagen bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nahezu indentisch im Vergleich zum Placebo-Arm mit 387 Tagen bei den Unerwünschten Ereignissen und 418 Tagen bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die mediane Behandlungsdauer betrug sowohl im Pembrolizumab- als auch im Placebo-Arm 357 Tage (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-58: Übersicht der Beobachtungs- und Behandlungsdauer der ASaT-Population (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab N=509**	**Placebo N=502**
Beobachtungsdauer für UE in Tagen		
Mean	290,3	304,0
Median	375	387
SD	127,8	123,7
Spannweite	21 bis 780	21 bis 448
Beobachtungsdauer für SUE in Tagen		
Mean	335,0	346,8
Median	393	418
SD	131,8	131,4
Spannweite	21 bis 900	21 bis 508
Behandlungsdauer in Tagen		
Mean	282,0	275,3
Median	357	357
SD	120,4	123,3
Spannweite	1 bis 478	1 bis 424

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse ist definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu dem Eintritt eines der nachfolgenden Ereignisse (Relevant ist das jeweils zuerst auftretende Ereignis): 30 Tage nach Behandlungsende für UEs bzw. 90 Tage für SUEs, Wechsel in Teil 2 der Studie, Todeszeitpunkt, Zeitpunkt des Datenschnitts (02.Oktober 2017)
UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung.

Das Verzerrungspotenzial ist somit als niedrig anzusehen.

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.

Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses

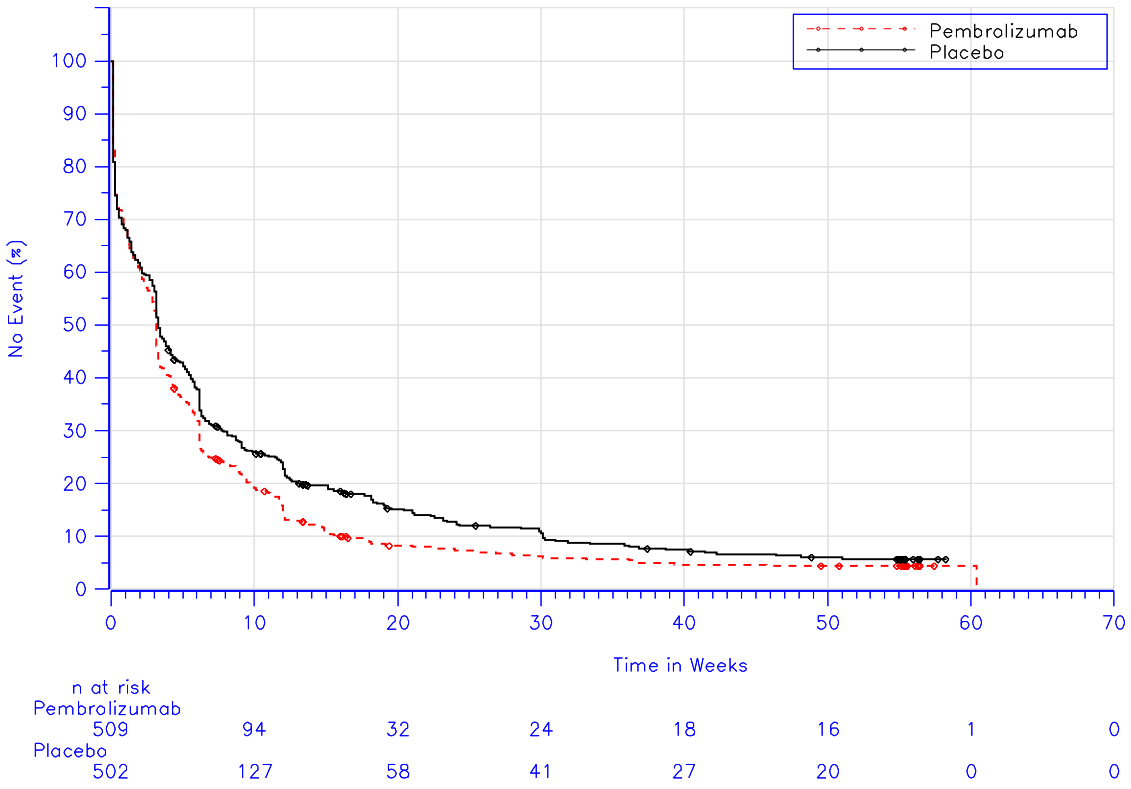
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
Unerwuenschtes Ereignis	509	475 (93,3)	0,7 [0,7; 0,8]	502	453 (90,2)	0,8 [0,7; 0,9]	1,17 [1,03; 1,34]	0,015
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	509	128 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	502	82 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [1,18; 2,06]	0,002
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	509	158 (31,0)	Nicht erreicht [14,0; -]	502	96 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [1,29; 2,14]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	509	70 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	18 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,78 [2,25; 6,34]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 054 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 1,17; 95 %-KI: [1,03; 1,34]; p = 0,015; siehe Tabelle 4-59 und Abbildung 44).

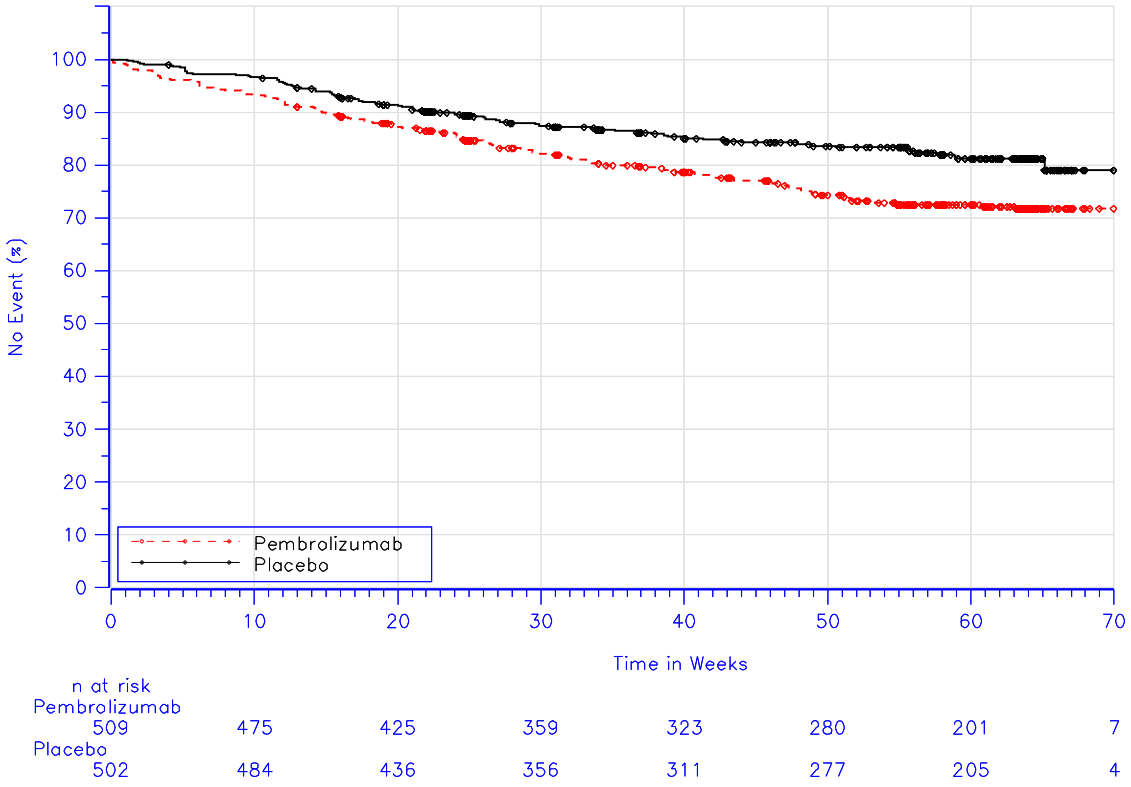


Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 44: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 054 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 1,56; 95 %-KI: [1,18; 2,06]; p = 0,002; siehe Tabelle 4-59 und Abbildung 45).

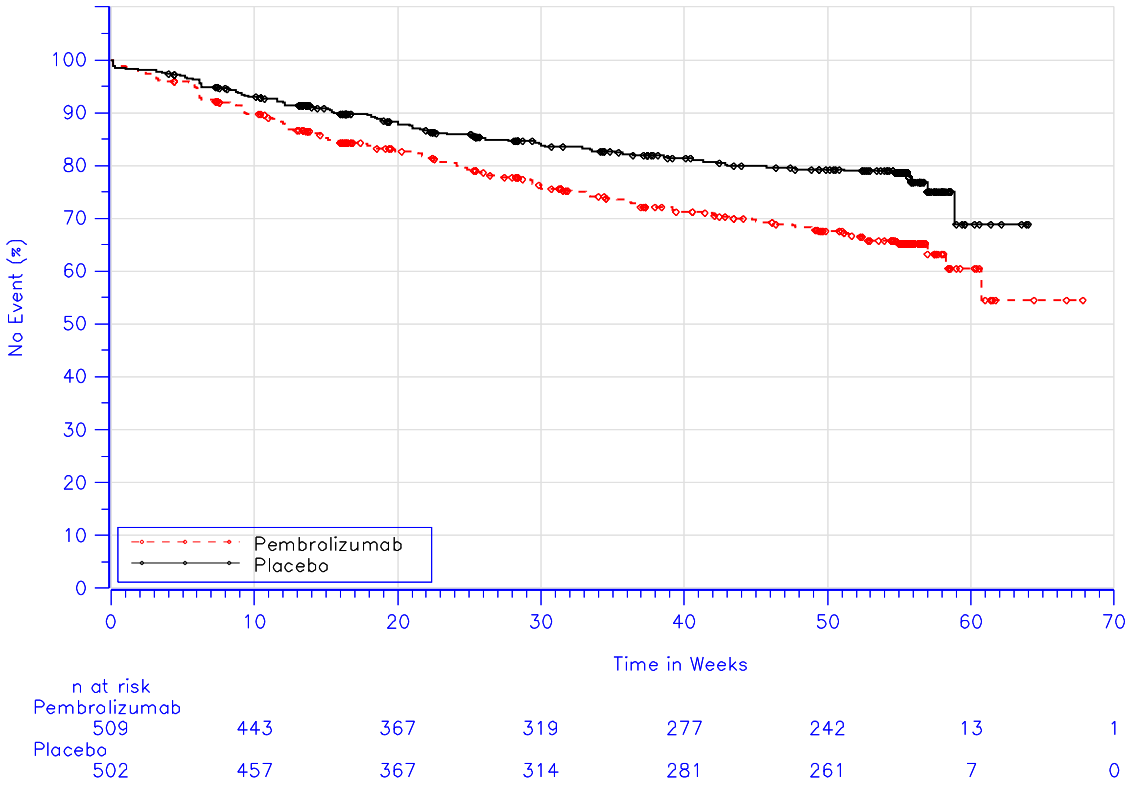


Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 45: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 5)

In der Studie KEYNOTE 054 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 1,66; 95 %-KI: [1,29; 2,14]; p < 0,001; siehe Tabelle 4-59 und Abbildung 46).

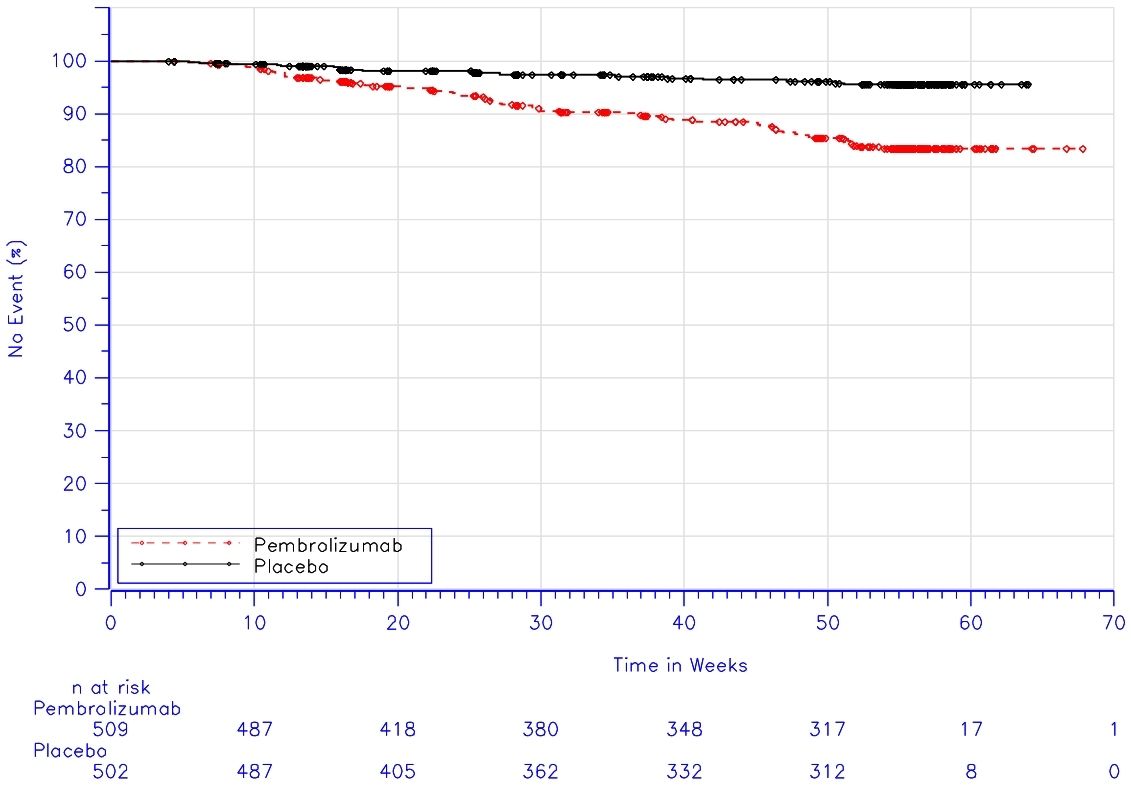


Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 46: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054)

Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses

In der Studie KEYNOTE 054 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen eines unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 3,78; 95 %-KI: [2,25; 6,34]; p < 0,001; siehe Tabelle 4-59 und Abbildung 47).



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 47: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen eines unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054)

Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 5) und Therapieabbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses gegliedert nach SOC und PT

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 5) und Therapieabbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses gegliedert nach SOC dargestellt. Die Systematik zur Darstellung im Dossier richtet sich im Folgenden nach dem in Tabelle 4-60 beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 4-60: Systematik zur Darstellung der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Kategorie	**Darstellung der SOC im Dossier (Kriterium)**	**Darstellung Kaplan-Meier Kurve der SOC im Dossier (Kriterium)**	**Darstellung von PT im Dossier (Kriterien)**
UE gesamt	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
SUE	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 – 5)	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥ 2 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Therapieabbruch wegen eines UE	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥ 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schweres unerwünschte Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

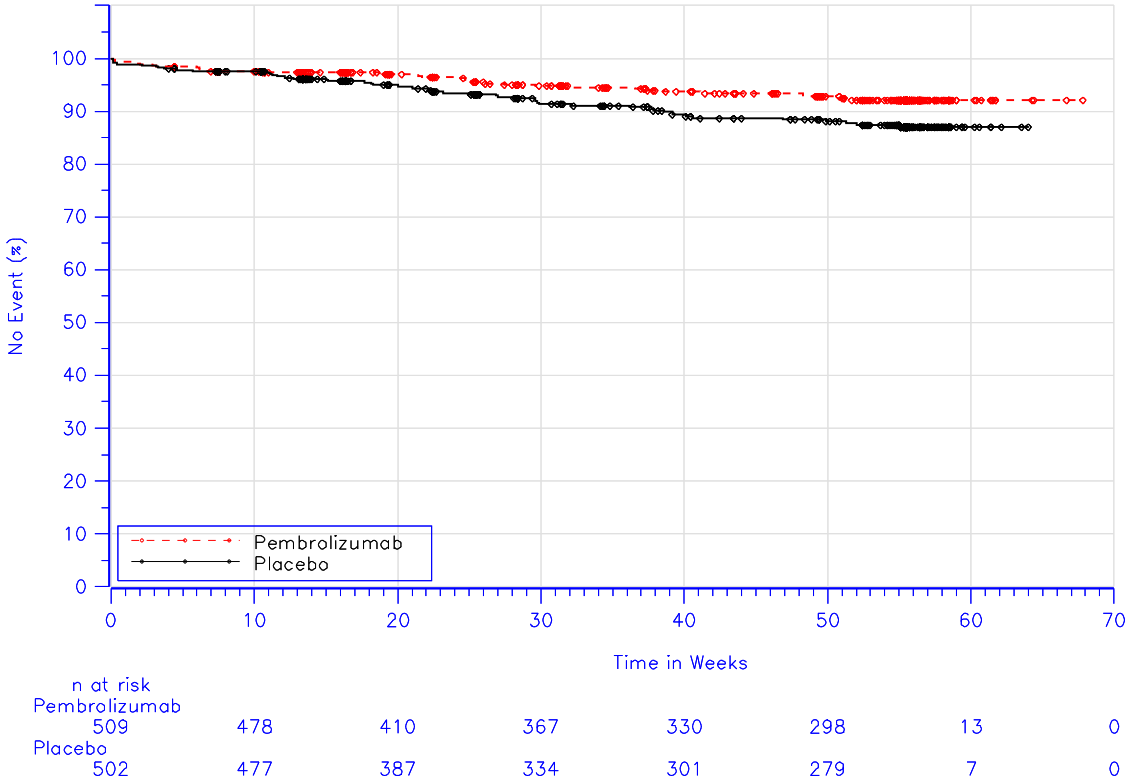
Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	509	36 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	502	22 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,95; 2,76]	0,074
Herzerkrankungen	509	24 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	502	20 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,65; 2,12]	0,601
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	509	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	502	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,14; 2,46]	0,467
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	509	20 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	502	20 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,52; 1,81]	0,930
Endokrine Erkrankungen	509	120 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	502	26 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	5,09 [3,33; 7,78]	< 0,001
Augenerkrankungen	509	55 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	44 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,81; 1,79]	0,358
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	509	277 (54,4)	6,9 [5,4; 9,0]	502	226 (45,0)	12,8 [8,5; -]	1,22 [1,02; 1,46]	0,026
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	509	281 (55,2)	6,4 [4,9; 8,3]	502	263 (52,4)	6,9 [4,5; 10,3]	1,02 [0,86; 1,21]	0,812
Leber- und Gallenerkrankungen	509	14 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,25 [0,86; 5,85]	0,097
Erkrankungen des Immunsystems	509	21 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	502	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	5,15 [1,77; 14,99]	0,003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	509	225 (44,2)	11,4 [9,2; -]	502	167 (33,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [1,18; 1,76]	< 0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	509	33 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	502	52 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,39; 0,93]	0,023
Untersuchungen	509	200 (39,3)	Nicht erreicht [11,8; -]	502	182 (36,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,90; 1,35]	0,329
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	509	87 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	502	52 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [1,19; 2,36]	0,003
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	509	185 (36,3)	Nicht erreicht [-; -]	502	179 (35,7)	Nicht erreicht [13,4; -]	1,01 [0,82; 1,24]	0,939
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	509	74 (14,5)	Nicht erreicht [14,5; -]	502	72 (14,3)	15,0 [-; -]	0,98 [0,70; 1,35]	0,879
Erkrankungen des Nervensystems	509	175 (34,4)	Nicht erreicht [-; -]	502	163 (32,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,85; 1,30]	0,671
Produkt-assoziierte Probleme	509	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
Psychiatrische Erkrankungen	509	43 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	502	58 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,48; 1,05]	0,089
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	509	27 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	502	19 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,76; 2,47]	0,290
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	509	26 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	502	20 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,71; 2,29]	0,410
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	509	147 (28,9)	Nicht erreicht [-; -]	502	106 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [1,11; 1,84]	0,005
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	509	272 (53,4)	7,0 [5,5; 9,8]	502	198 (39,4)	Nicht erreicht [12,3; -]	1,54 [1,28; 1,85]	< 0,001
Medizinsche und operative Behandlung	509	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,97 [0,18; 21,75]	0,579
Gefäßerkrankungen	509	122 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	129 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,71; 1,16]	0,425

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
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).

In der Studie KEYNOTE 054 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-61):

- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Abbildung 48) (Pembrolizumab 6,5 % vs. Placebo 10,4 %;
  HR: 0,60; 95 %-KI: [0,39; 0,93]; p = 0,023)
  - keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 48: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (KEYNOTE 054)

In der Studie KEYNOTE 054 zeigte sich in den folgenden Systemorganklassen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-61):

- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 49)
  (Pembrolizumab 23,6 % vs. Placebo 5,2 %;
  HR: 5,09; 95 %-KI: [3,33; 7,78]; p < 0,001)
  - Hypothyreose (Pembrolizumab 14,7 % vs. Placebo 2,8 %)
  - Hyperthyreose (Pembrolizumab 10,4 % vs. Placebo 1,2 %)

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 50)
  (Pembrolizumab 54,4 % vs. Placebo 45,0 %;
  HR: 1,22; 95 %-KI: [1,02; 1,46]; p = 0,026)
  - Diarrhö (Pembrolizumab 27,7 % vs. Placebo 25,9 %)
  - Übelkeit (Pembrolizumab 17,3 % vs. Placebo 14,5 %)

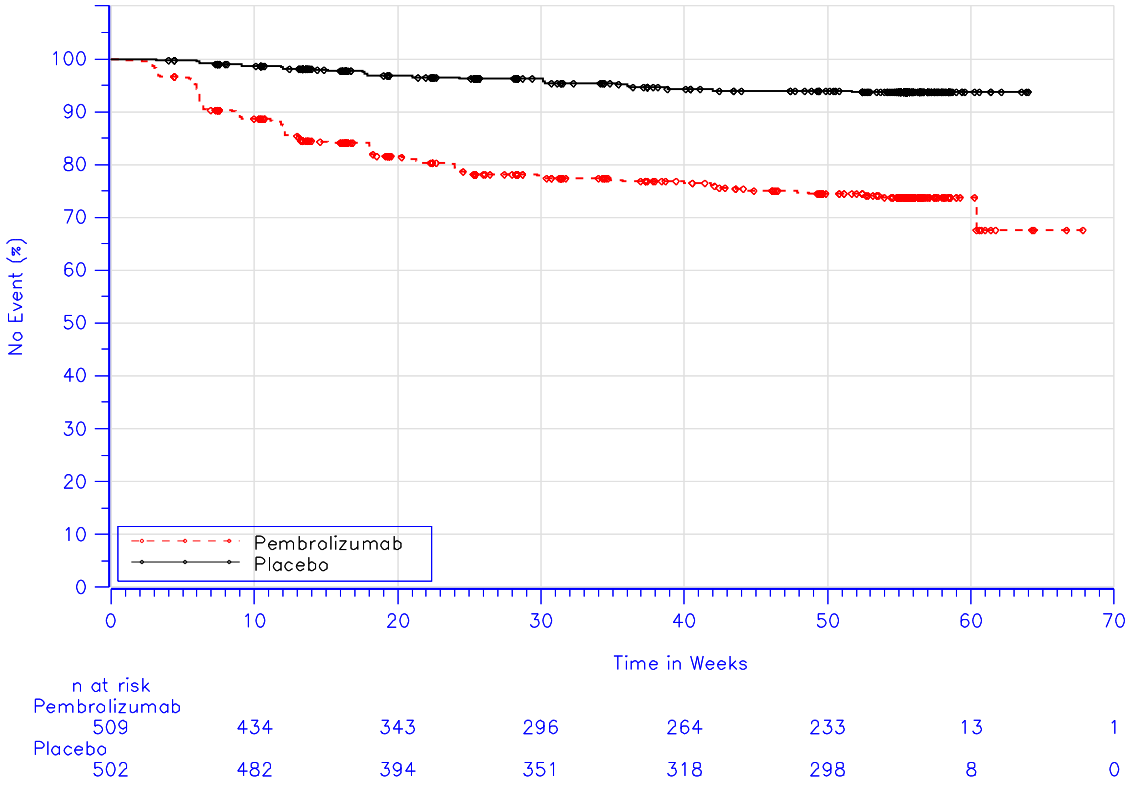
- Erkrankungen des Immunsystems (Abbildung 51)
  (Pembrolizumab 4,1 % vs. Placebo 0,8 %;
  HR: 5,15; 95 %-KI: [1,77; 14,99]; p = 0,003)
    - keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 52)
  (Pembrolizumab 44,2 % vs. Placebo 33,3 %;
  HR: 1,44; 95 %-KI: [1,18; 1,76]; p = 0,001
    - keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 53)
  (Pembrolizumab 17,1 % vs.Placebo 10,4 %;
  HR: 1,67; 95 %-KI: [1,19; 2,36]; p = 0,003)
    - keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme

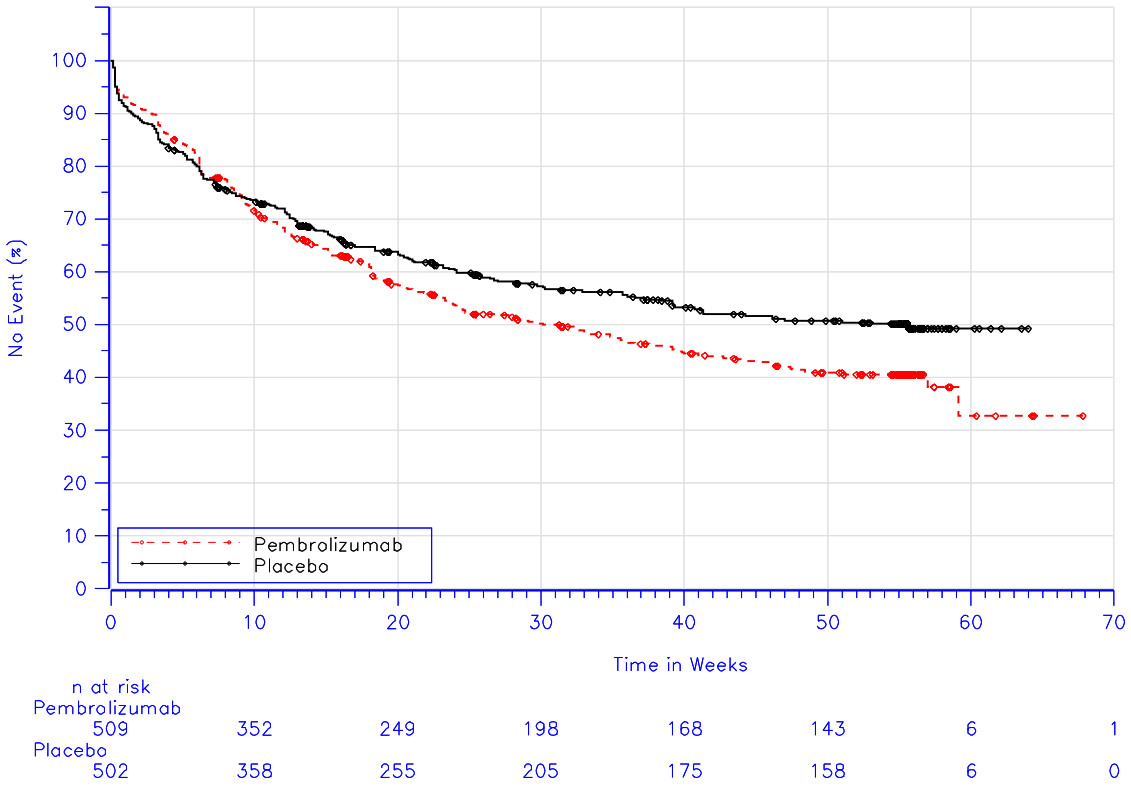
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 54)
  (Pembrolizumab 28,9 % vs.Placebo 21,1 %;
  HR: 1,43; 95 %-KI: [1,11; 1,84]; p = 0,005)
    - Husten (Pembrolizumab 13,8 % vs. Placebo 11,0 %)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 55)
  (Pembrolizumab 53,4 % vs.Placebo 39,4 %;
  HR: 1,54; 95 %-KI: [1,28; 1,85]; p = 0,001)
    - Pruritus (Pembrolizumab 19,4 % vs. Placebo 11,6 %)
    - Ausschlag (Pembrolizumab 13,2 % vs. Placebo 8,6 %)



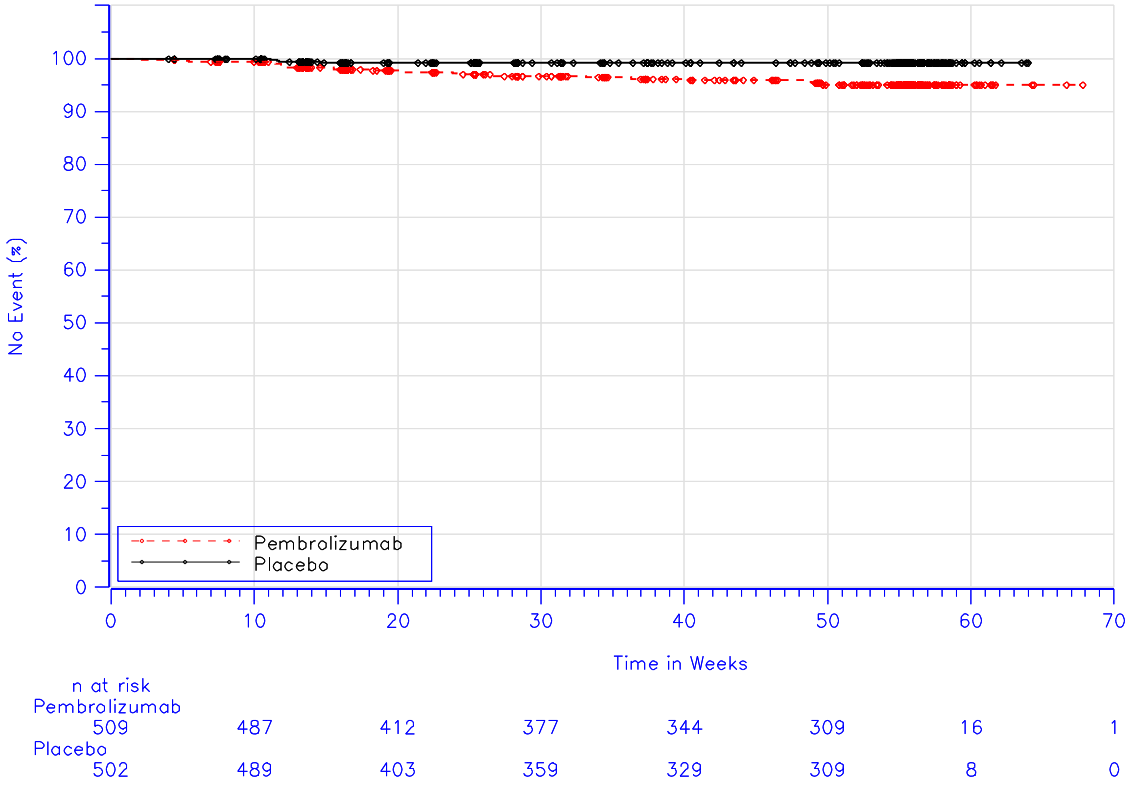
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 49: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Endokrine Erkrankungen (KEYNOTE 054)



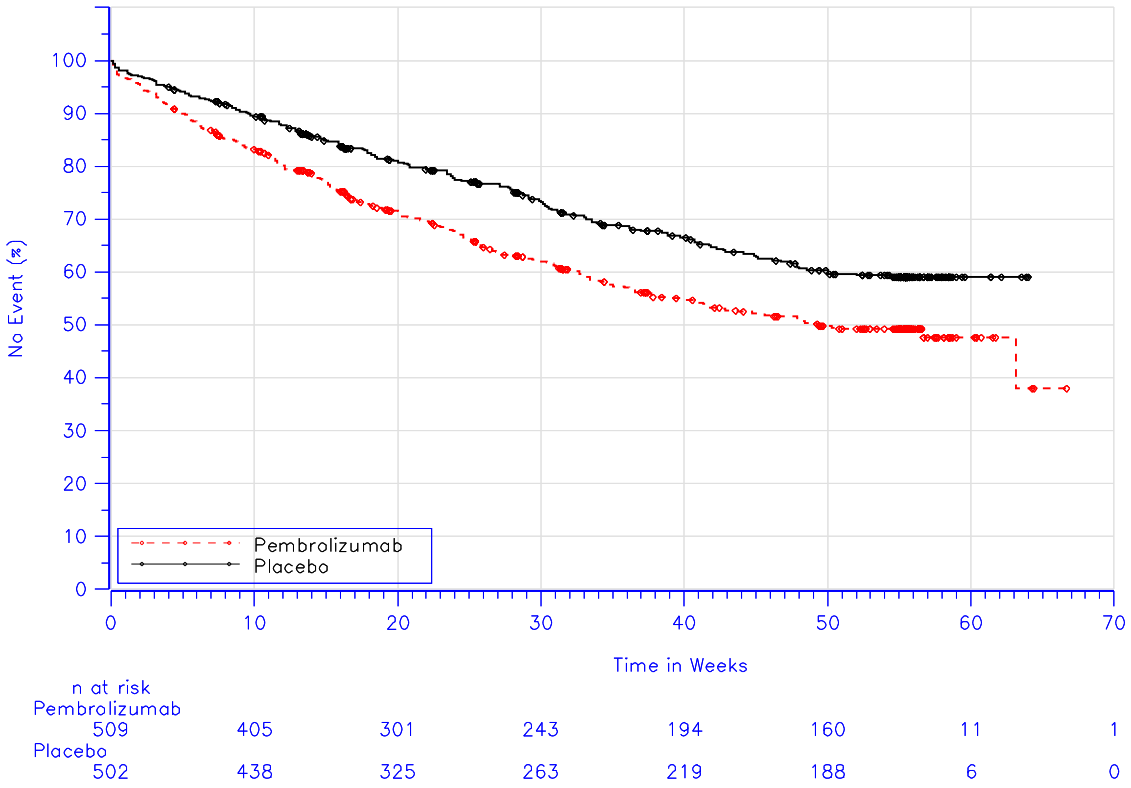
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 50: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (KEYNOTE 054)



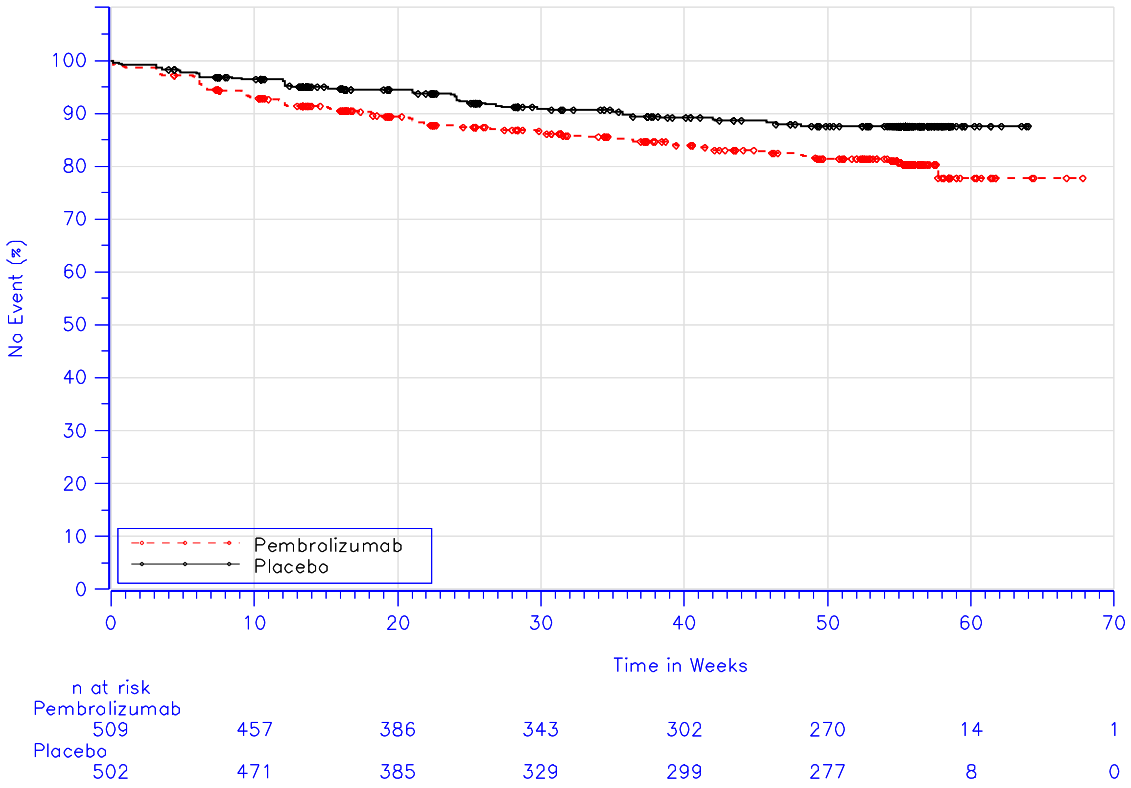
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 51: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Immunsystems (KEYNOTE 054)



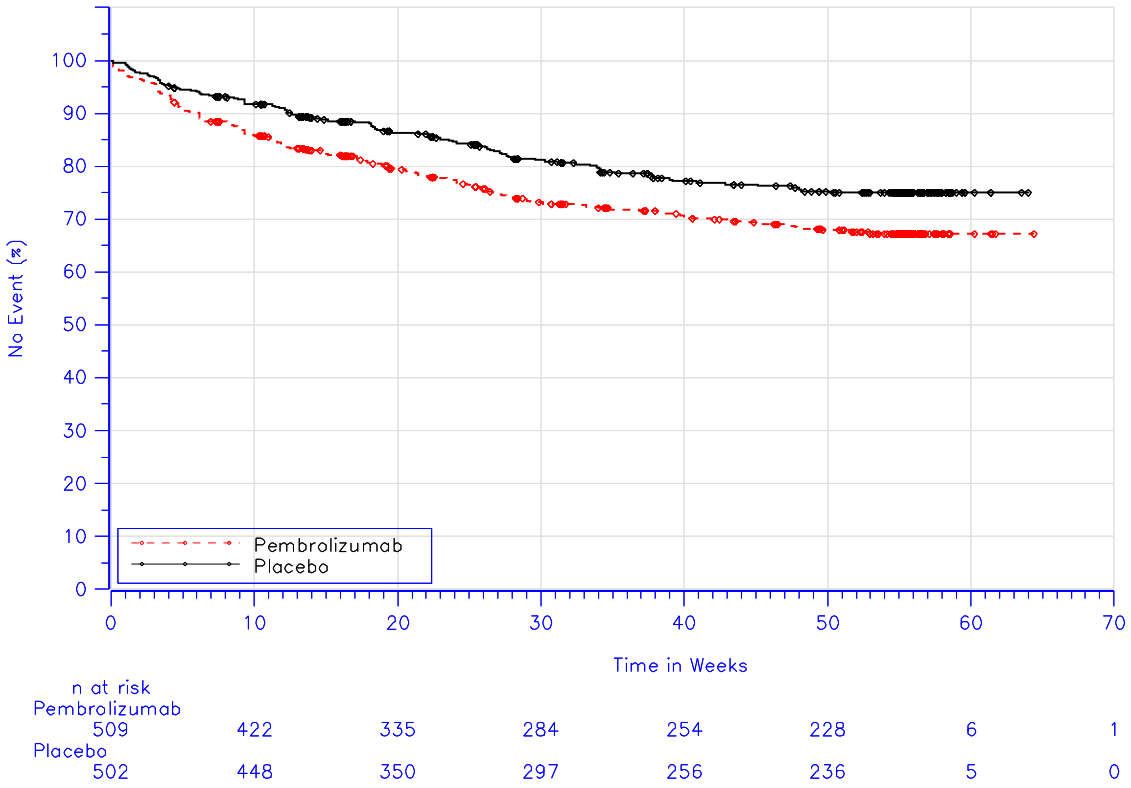
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 52: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (KEYNOTE 054)



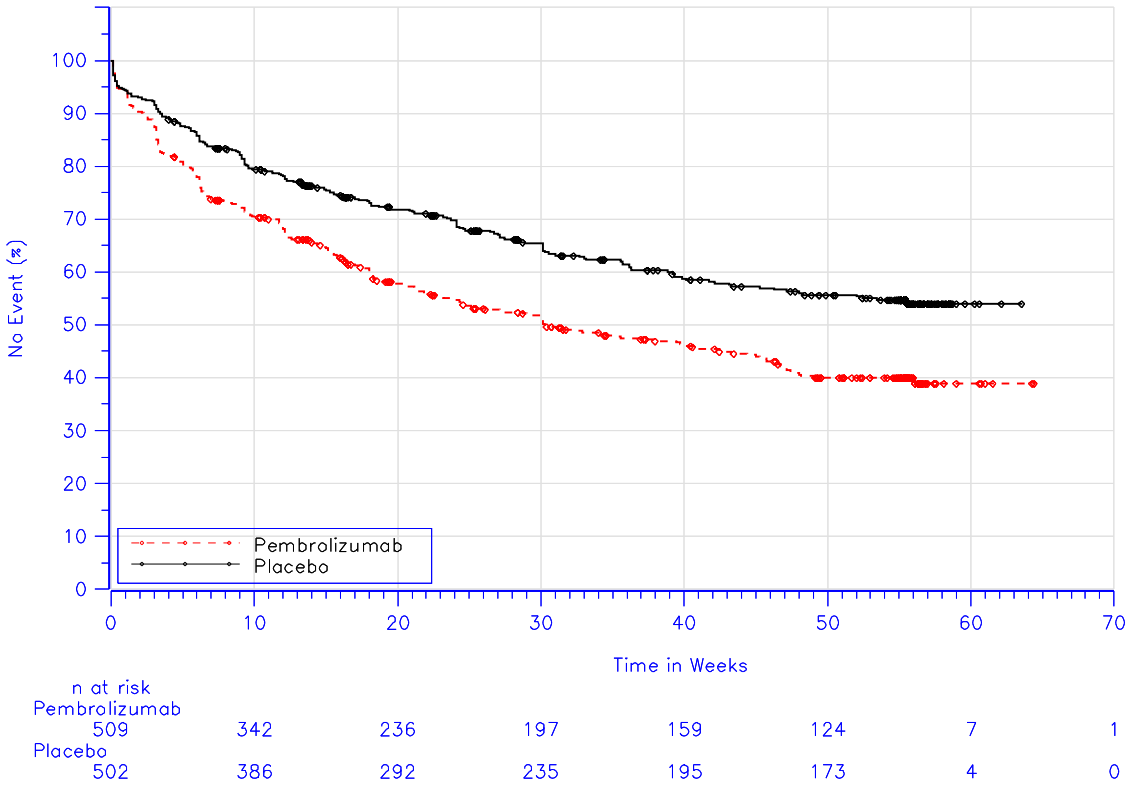
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 53: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 54: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 55: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (KEYNOTE 054)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
Herzerkrankungen	509	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,88 [0,57; 41,74]	0,148
Endokrine Erkrankungen	509	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	6,85 [0,84; 55,65]	0,072
Augenerkrankungen	509	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	509	26 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	502	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,25 [1,75; 10,33]	0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	509	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	509	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,36; 10,67]	0,439
Erkrankungen des Immunsystems	509	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	509	15 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	502	17 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,43; 1,73]	0,674
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	509	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	502	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,20; 4,82]	0,974
Untersuchungen	509	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	509	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,91 [1,08; 22,42]	0,040
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	509	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,29; 5,75]	0,742
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	509	40 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	502	42 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,60; 1,43]	0,723
Erkrankungen des Nervensystems	509	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,33; 4,56]	0,762
Psychiatrische Erkrankungen	509	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,06; 15,77]	0,992
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	509	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,29; 5,74]	0,743
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	509	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	509	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	10,65 [1,37; 82,48]	0,024
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	509	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Medizinsche und operative Behandlung	509	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	509	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,25; 8,79]	0,674

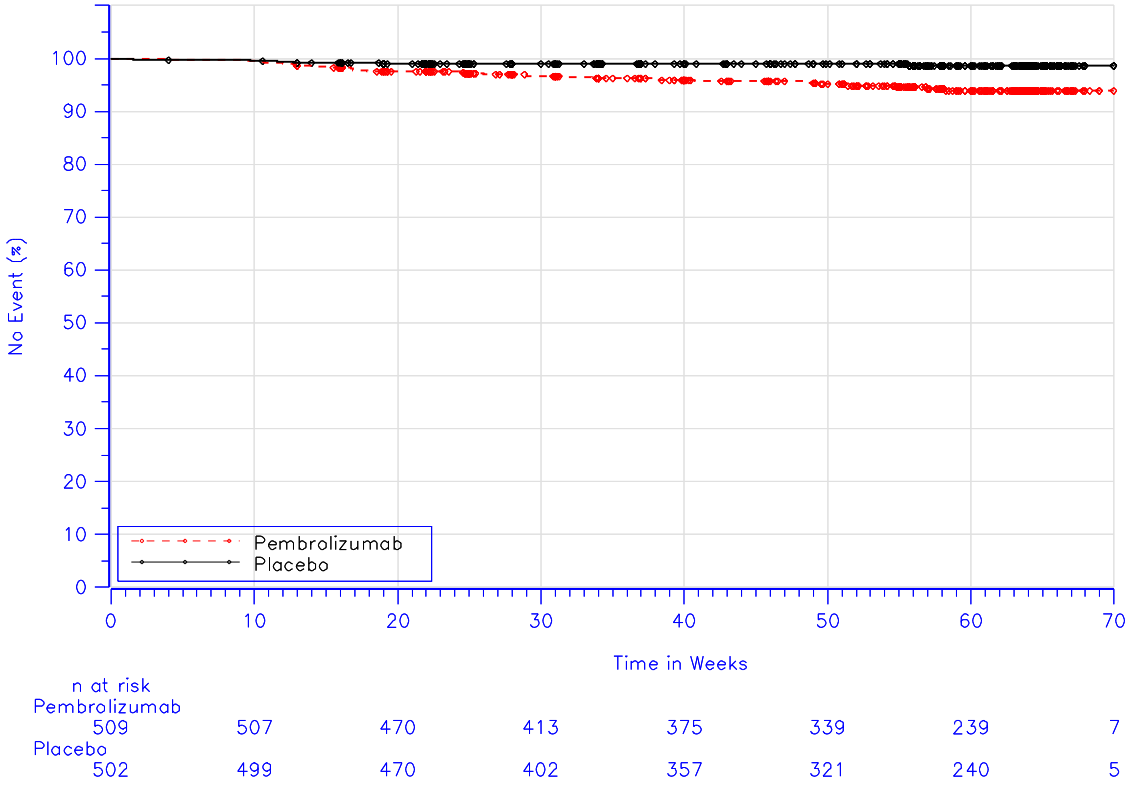
a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

In der Studie KEYNOTE 054 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-62):

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 56)
  (Pembrolizumab 5,1 % vs. Placebo 1,2 %;
  HR: 4,25; 95 %-KI: [1,75; 10,33]; p = 0,001)
  - Kolitis (Pembrolizumab 1,6 % vs. Placebo 0,0 %)
  - Diarrhö (Pembrolizumab 1,0 % vs. Placebo 0,4 %)

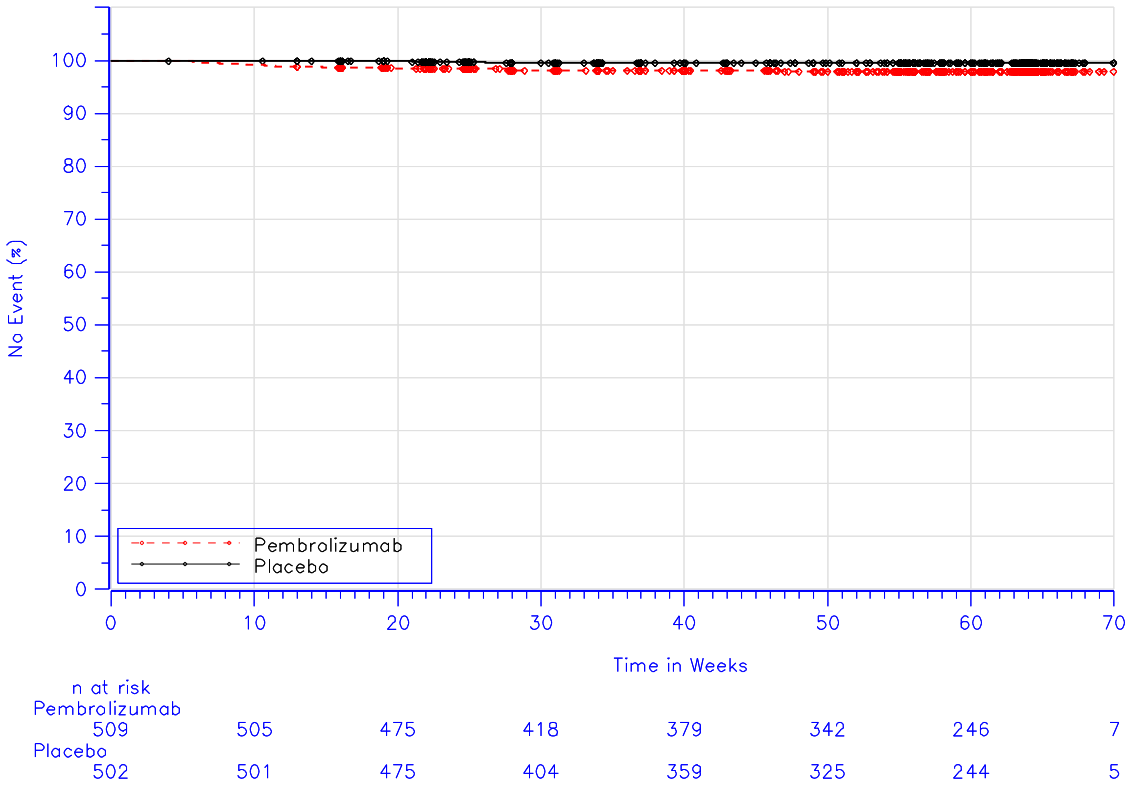
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 57)
  (Pembrolizumab 2,0 % vs. Placebo 0,4 %;
  HR: 4,91; 95 %-KI: [1,08; 22,42]; p = 0,040)
  - keine PT ≥ 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 58)
  (Pembrolizumab 2,2 % vs. Placebo 0,2 %;
  HR: 10,65; 95 %-KI: [1,37; 82,48]; p = 0,024)
  - Pneumonitis (Pembrolizumab 1,4 % vs. Placebo 0,0 %)



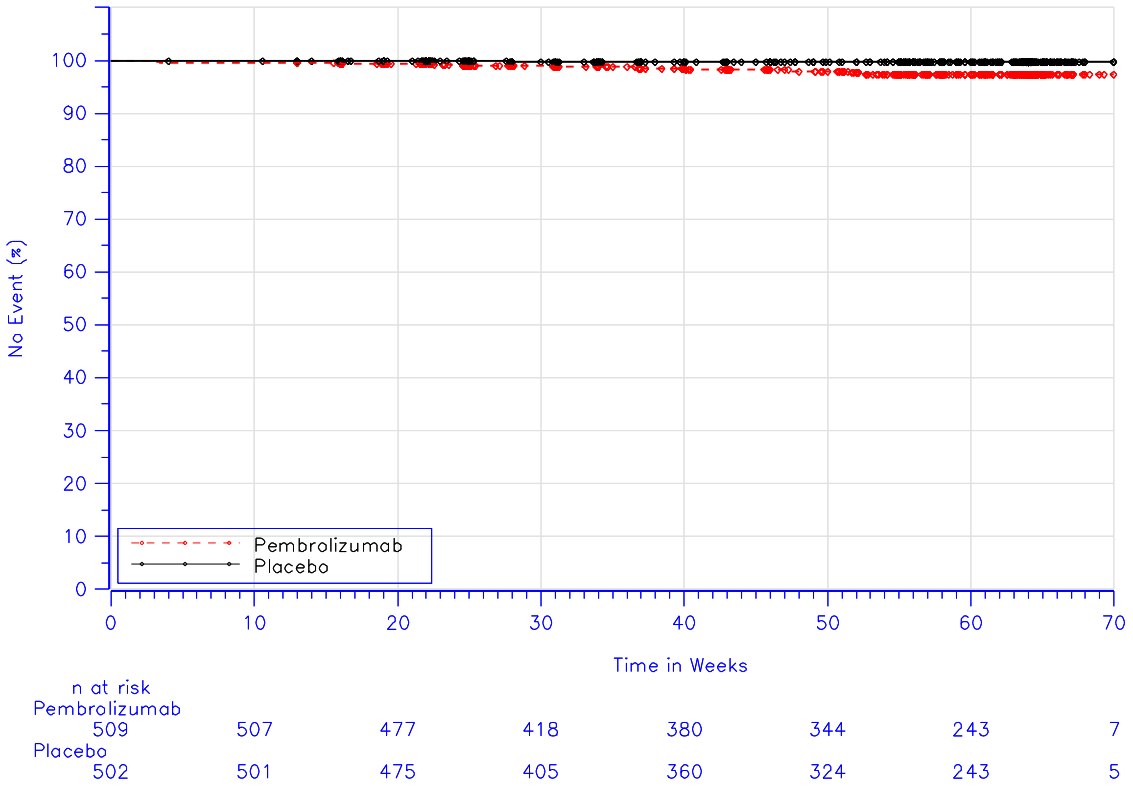
Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 56: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 57: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 58: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (KEYNOTE 054)

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 – 5) nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	509	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	509	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,87 [0,43; 34,65]	0,226
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	509	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	509	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	509	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,06; 15,48]	0,982
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	509	26 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	502	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,51 [1,21; 5,21]	0,013
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	509	9 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,91 [0,79; 10,76]	0,109
Leber- und Gallenerkrankungen	509	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,36 [0,70; 16,18]	0,130
Erkrankungen des Immunsystems	509	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	509	18 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	502	19 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,48; 1,74]	0,776
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	509	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	502	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,12; 1,90]	0,294
Untersuchungen	509	17 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	502	15 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,56; 2,23]	0,765
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	509	18 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	502	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,76 [0,81; 3,81]	0,153
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	509	11 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,14 [0,74; 6,17]	0,158
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	509	15 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	502	13 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,52; 2,32]	0,802
Erkrankungen des Nervensystems	509	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	9 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,23; 1,81]	0,406
Psychiatrische Erkrankungen	509	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	509	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,31; 9,52]	0,530

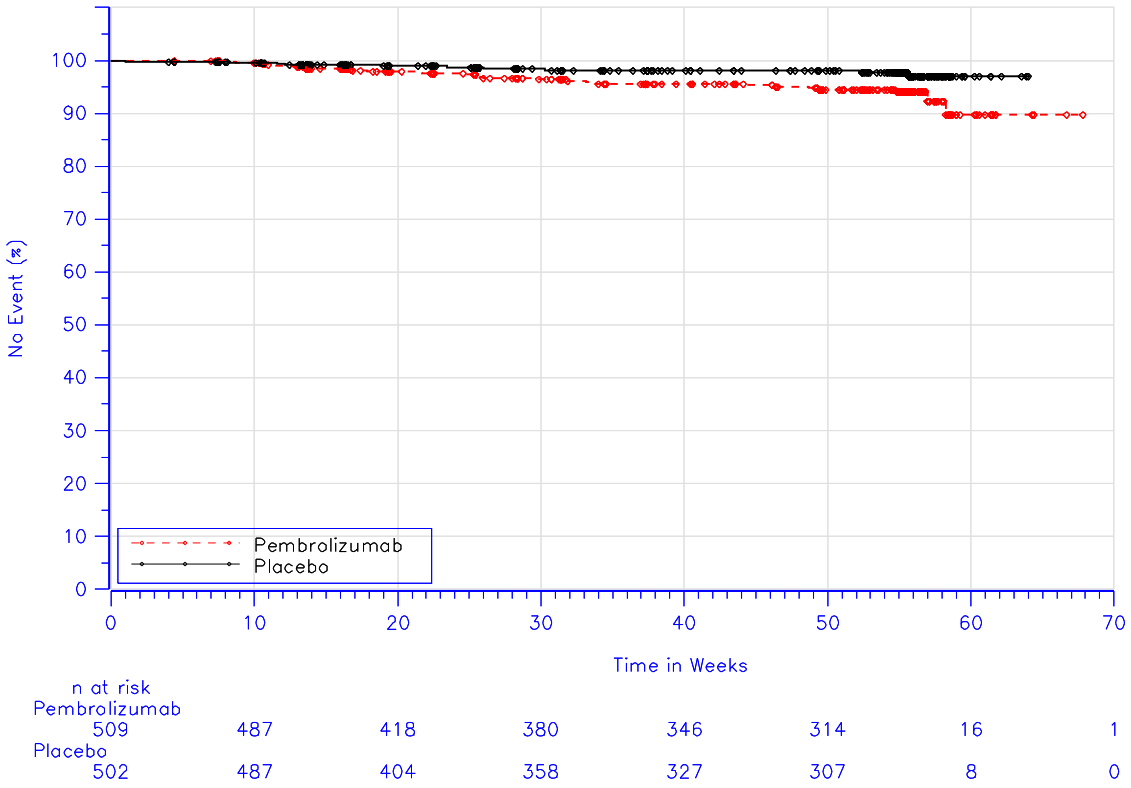
Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	509	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	509	10 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,86 [1,06; 22,16]	0,041
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	509	7 (1,4)	Nicht erreicht [14,4; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	6,32 [0,77; 51,55]	0,085
Medizinsche und operative Behandlung	509	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	509	31 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	502	19 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,90; 2,83]	0,107

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
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).

In der Studie KEYNOTE 054 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 - 5) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (Tabelle 4-63):

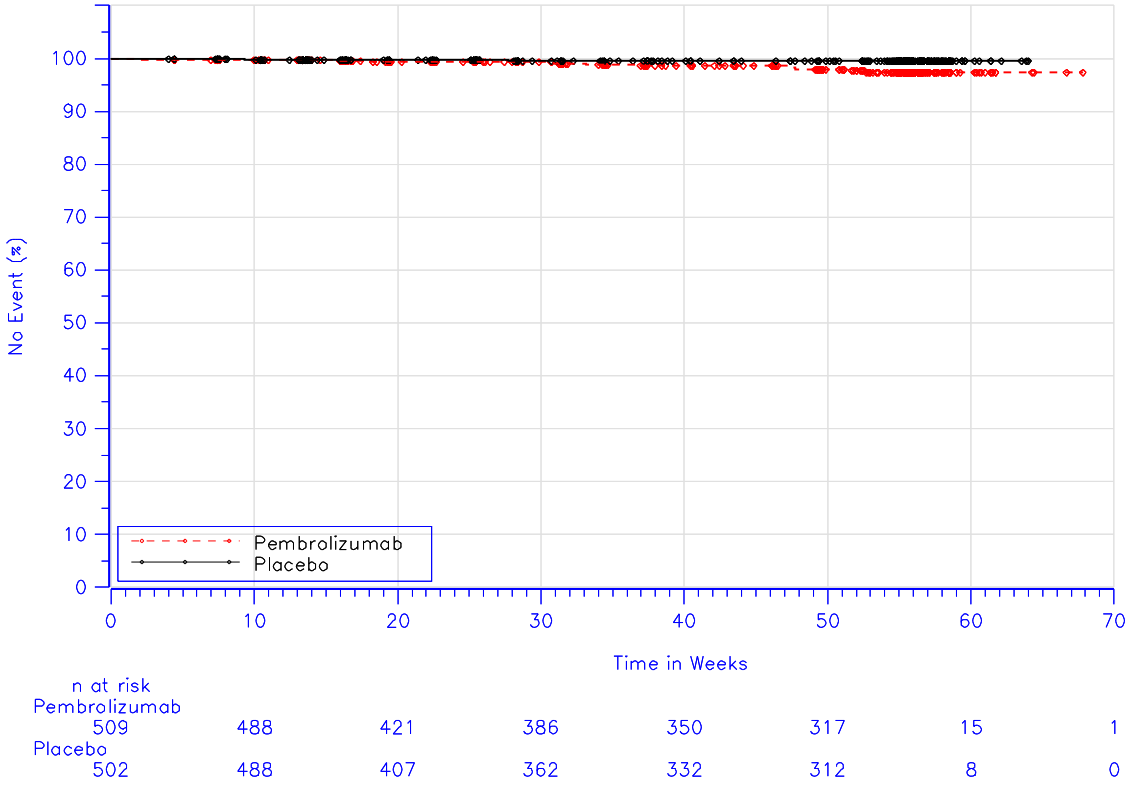
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 59)
  (Pembrolizumab 5,1 % vs. Placebo 2,0 %;
  HR: 2,51; 95 %-KI: [1,21; 5,21]; p = 0,013)
  - keine PT ≥ 2 % in mindestens einem der Behandlungsarme

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 60)
  (Pembrolizumab 2,0 % vs. Placebo 0,4 %;
  HR: 4,86; 95 %-KI: [1,06; 22,16]; p = 0,041)
  - keine PT ≥ 2 % in mindestens einem der Behandlungsarme



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 59: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 60: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (KEYNOTE 054)

Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses nach SOC

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses gesamt nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	509	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	509	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	509	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,87 [0,43; 34,66]	0,226
Augenerkrankungen	509	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	509	18 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	8,73 [2,02; 37,60]	0,004

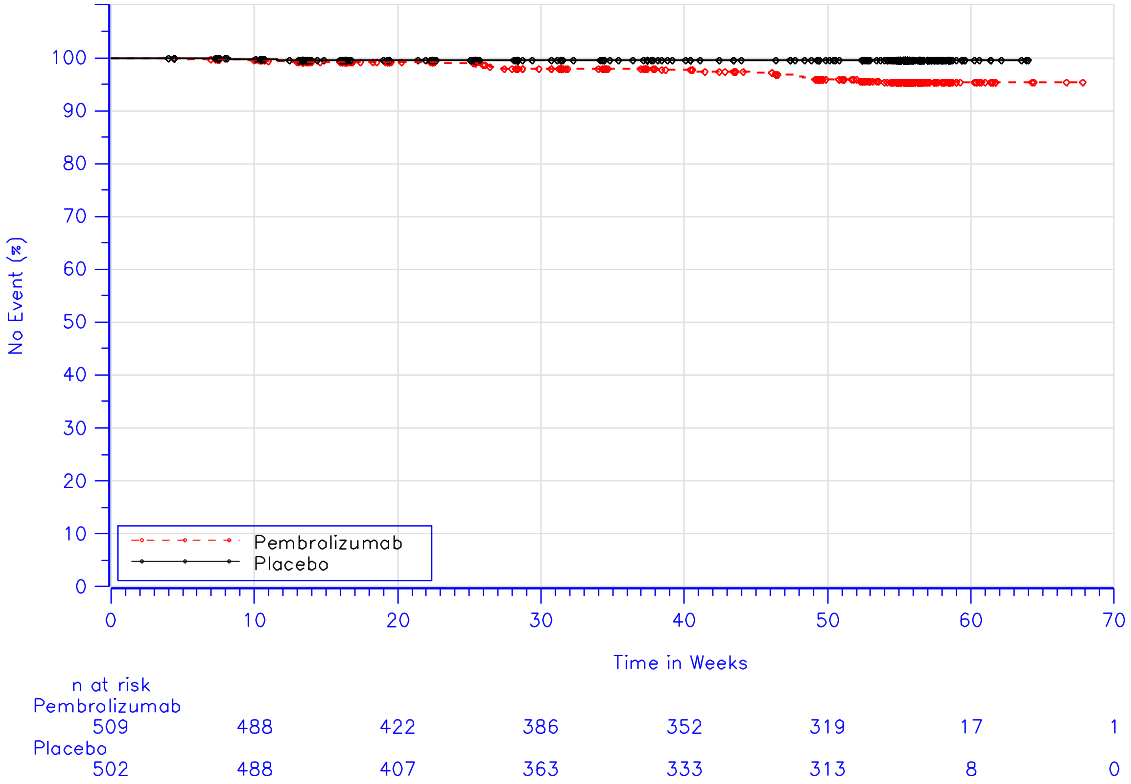
Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	509	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	509	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,79 [0,56; 41,01]	0,153
Erkrankungen des Immunsystems	509	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	509	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	509	6 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	5,84 [0,70; 48,53]	0,102
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	509	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	509	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,78 [0,56; 40,91]	0,153
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	509	5 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	7 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,22; 2,16]	0,517
Erkrankungen des Nervensystems	509	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,97 [0,31; 28,57]	0,346
Psychiatrische Erkrankungen	509	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	509	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	502	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	509	9 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	502	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	8,63 [1,09; 68,12]	0,041
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	509	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	502	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
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).

In der Studie KEYNOTE 054 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo:

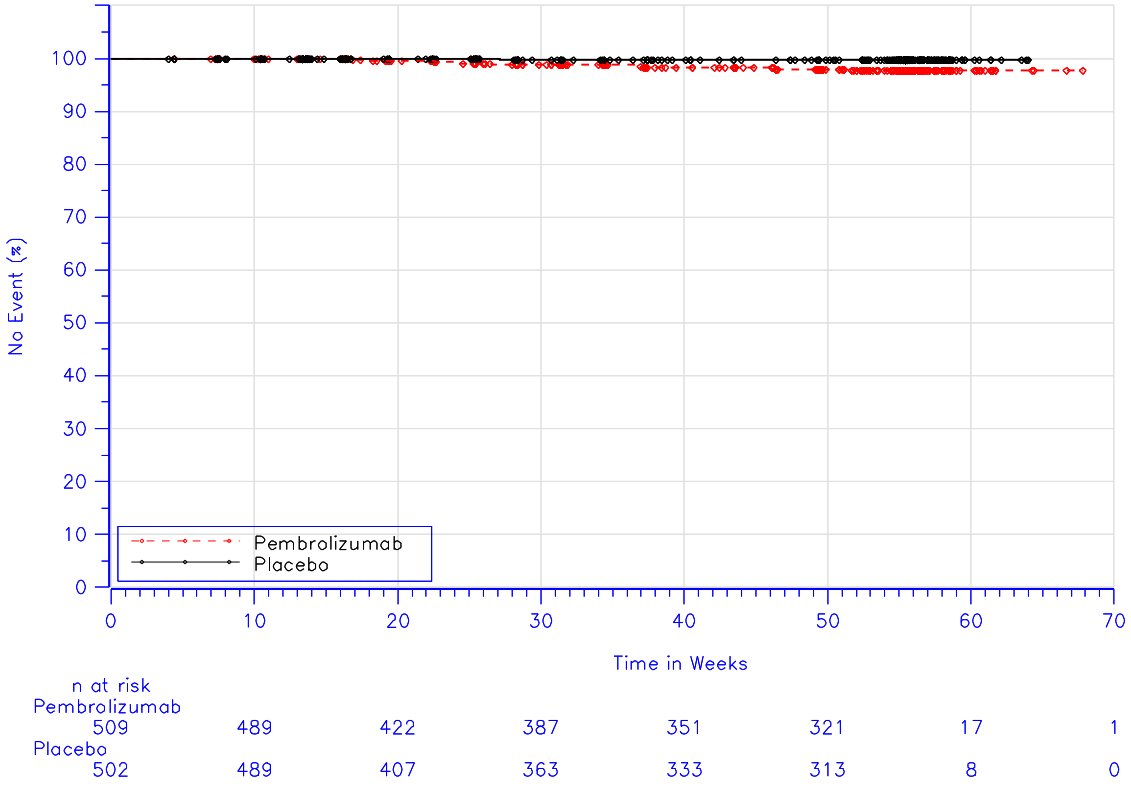
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 61)
  (Pembrolizumab 3,5 % vs. Placebo 0,4 %;
  HR: 8,73; 95 %-KI: [2,02;37,60]; p = 0,004)
  - Kolitis (Pembrolizumab 1,2 % vs. Placebo 0,0 %)
  - Diarrhö (Pembrolizumab 1,0 % vs. Placebo 0,0 %)

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 62)
  (Pembrolizumab 1,8 % vs.Placebo 0,2 %;
  HR: 8,63; 95 %-KI: [1,09; 68,12]; p = 0,041)
  - Pneumonitis (Pembrolizumab 1,4 % vs. Placebo 0,2 %)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 61: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (KEYNOTE 054)



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 62: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen eines unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (KEYNOTE 054)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

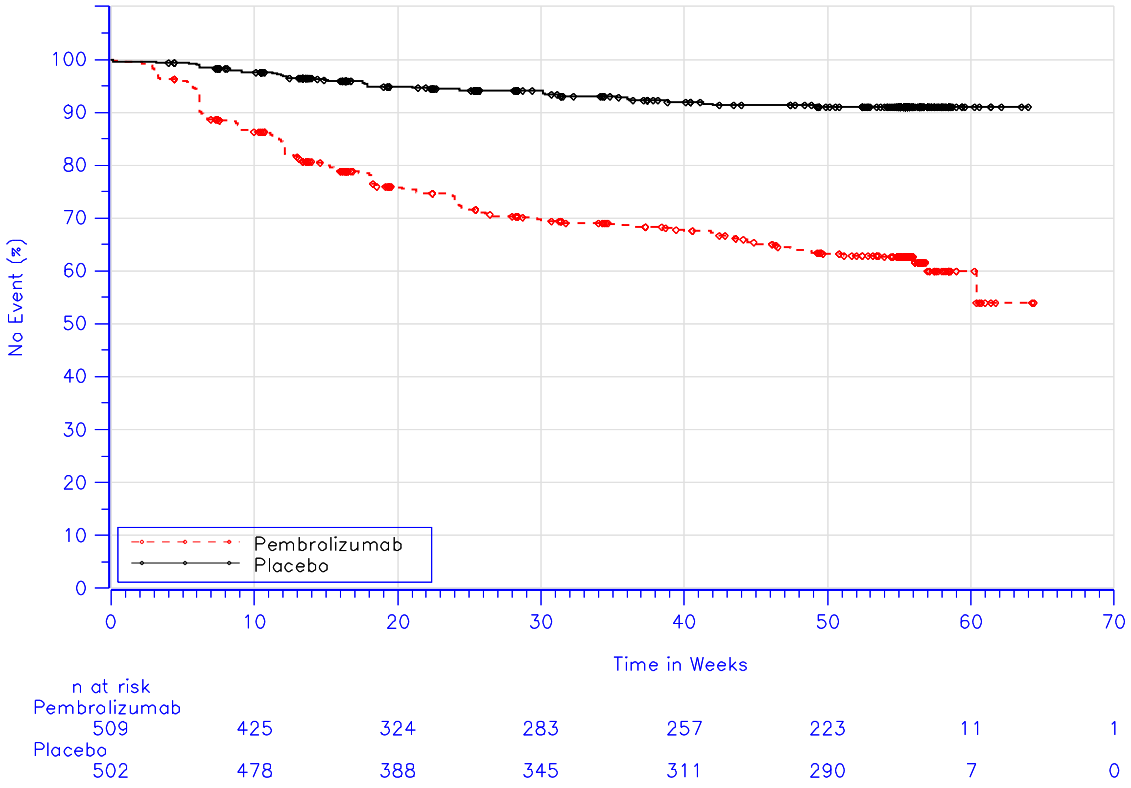
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	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]
AEOSI	509	173 (34,0)	Nicht erreicht [13,9; -]	502	38 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,15 [3,63; 7,32]	< 0,001
Schwerwiegende AEOSI	509	42 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	502	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	14,00 [4,34; 45,15]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	509	36 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	502	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	11,74 [3,62; 38,12]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
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; KI: Konfidenzintervall.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 054 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 5,15; 95 %-KI: [3,63; 7,32]; p < 0,001; siehe Tabelle 4-65 und Abbildung 63).

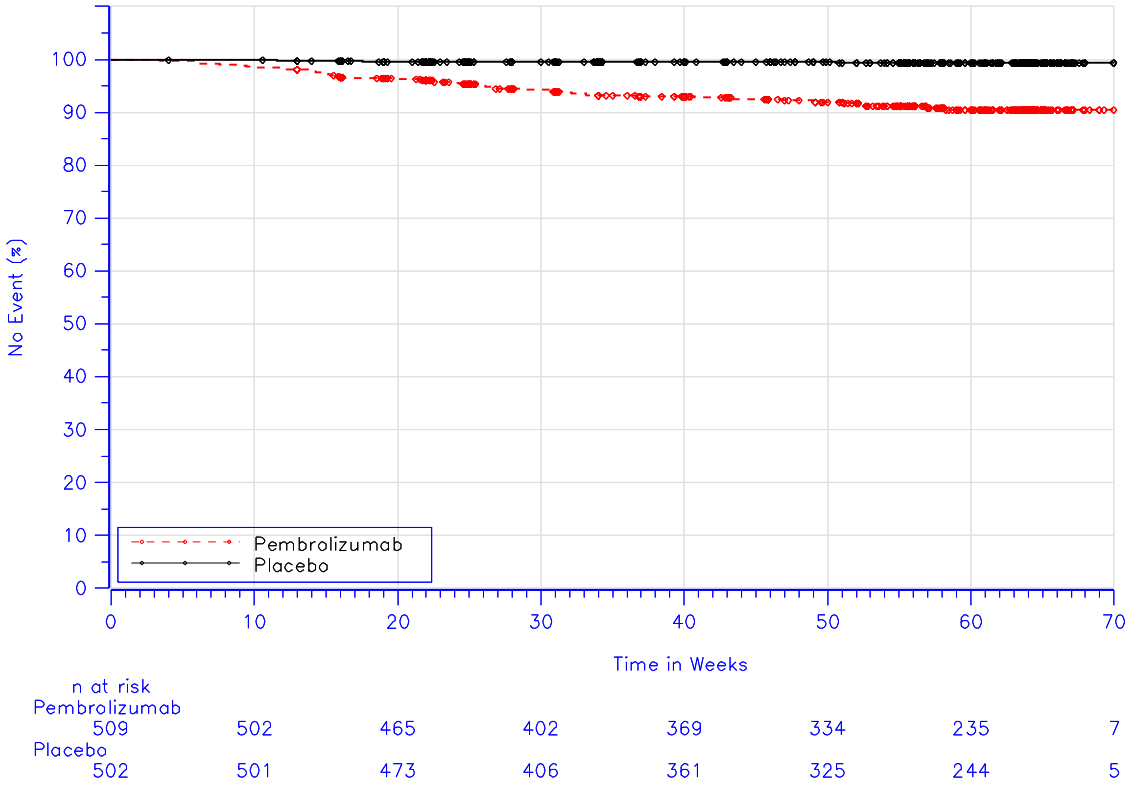


Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 63: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelte unerwünschte Ereignisses (KEYNOTE 054)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 054 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 14,00; 95 %-KI: [4,34; 45,15]; p < 0,001; siehe Tabelle 4-65 und Abbildung 64).

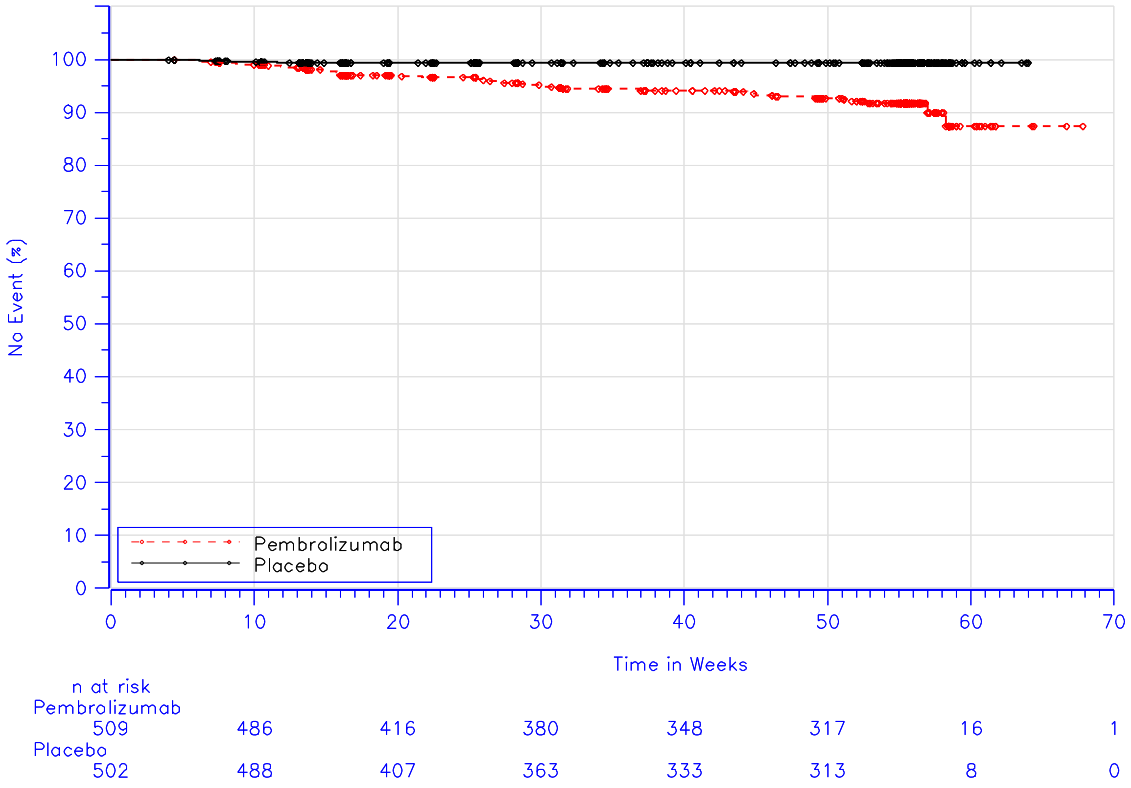


Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 64: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (KEYNOTE 054)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 5)

In der Studie KEYNOTE 054 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 11,74; 95 %-KI: [3,62; 38,12]; p < 0,001; siehe Tabelle 4-65 und Abbildung 65).



Database Cutoff Date: 02OCT2017

Abbildung 65: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (KEYNOTE 054)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach PT

Die am häufigsten beobachteten Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gesamt gegliedert nach PT (≥ 10 Ereignisse in mindestens einem der Behandlungsarme) sind:

- Hypothyreose
  14 Patienten (2,8 %) im Placebo-Arm; 75 Patienten (14,7 %) im Pembrolizumab-Arm

- Hyperthyroidismus
  6 Patienten (1,2 %) im Placebo-Arm; 53 Patienten (10,4 %) im Pembrolizumab-Arm

- Pneumonitis
  3 Patienten (0,6 %) im Placebo-Arm; 16 Patienten (3,1 %) im Pembrolizumab-Arm

- Thyroiditis
  0 Patienten (0,0 %) im Placebo-Arm; 12 Patienten (2,4 %) im Pembrolizumab-Arm

- Kolitis
  2 Patienten (0,4 %) im Placebo-Arm; 13 Patienten (2,6 %) im Pembrolizumab-Arm

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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 054 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach geografischer Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 231 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-66). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ ist demnach statistisch mit etwa 12 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 6 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 97,6 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1 %.

Tabelle 4-66: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	231
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	6
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	12
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 6 falsch positiven Interaktionstests[b]	97,6 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %
a: Morbidität: 11 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen = 110 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen = 60 Testungen UE: 7 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen abzüglich 9 „n. a." = 61 Testungen Insgesamt: 231 Testungen b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation n. a.: nicht anwendbar; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Quelle: eigene Berechnung durch MSD

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend des strukturierten, mehrstufigen Vorgehens zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 2) 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 dem Nutzendossier in Quelle (90) beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgende Tabelle 4-67 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen aus der Studie KEYNOTE 054 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 6 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht:

  Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,040$)

- Subgruppe PD-L1-Status:

  Positiver Interaktionstests bei der Symptomskala Verstopfung ($p = 0,021$) des EORTC QLQ-C30 und bei den AEOSI ($p = 0,003$)

- Subgruppe BRAF-Mutation:

  Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (p = 0,049)

- Subgruppe Ulzeration:

  Positiver Interaktionstest bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (p = 0,004) und bei Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (p = 0,032)

Tabelle 4-67: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Studie: KEYNOTE 054[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**									
Endpunkte	**Geschlecht**	**Alters-gruppe**	**Stadium zum Zeitpunkt der Resektion (AJCC 2010)**	**Geographische Region**	**PD-L1 Status**	**BRAF Mutation**	**Anzahl der beiteiligten Lymph-knoten**	**Art der Lymphknotenbeteiligung**	**Ulzeration**	**Tumordicke nach Breslow**
Morbidität										
Rezidivfreies Überleben	0,566	0,058	0,418	0,687	0,671	0,258	0,633	0,660	0,268	0,432
visuelle Analogskala 10 Punkte	0,404	0,857	0,999	0,503	0,234	0,495	0,782	0,834	0,726	0,666
visuelle Analogskala 7 Punkte	0,719	0,664	0,784	0,550	0,304	0,259	0,697	0,630	0,499	0,926
Erschöpfung	0,061	0,746	0,769	0,789	0,379	0,053	0,319	0,092	0,846	0,632
Übelkeit und Erbrechen	0,906	0,807	0,652	0,913	0,358	**0,049[b]**	0,399	0,580	0,587	0,755
Schmerzen	0,308	0,411	0,311	0,712	0,252	0,324	0,289	0,154	0,054	0,988
Dyspnoe	0,996	0,685	0,454	0,558	0,604	0,100	0,681	0,601	0,432	0,863
Schlaflosigkeit	**0,040[b]**	0,777	0,591	0,894	0,895	0,732	0,868	0,359	0,325	0,624
Appetitverlust	0,328	0,274	0,647	0,275	0,952	0,658	0,995	0,893	0,612	0,883
Verstopfung	0,640	0,983	0,547	0,887	**0,021[b]**	0,535	0,152	0,283	0,362	0,270
Diarrhö	0,243	0,313	0,843	0,884	0,050	0,101	0,493	0,895	0,141	0,479
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Globaler Gesundheitszustand	0,627	0,814	0,932	0,151	0,055	0,448	0,746	0,256	0,338	0,754
Körperliche Funktion	0,416	0,930	0,870	0,455	0,573	0,251	0,569	0,978	0,586	0,644
Rollenfunktion	0,877	0,804	0,807	0,518	0,886	0,736	0,679	0,418	0,714	0,515
Emotionale Funktion	0,860	0,215	0,086	0,481	0,560	0,832	0,635	0,134	0,321	0,587
Kognitive Funktion	0,591	0,418	0,987	0,178	0,388	0,461	0,124	0,876	0,344	0,462
Soziale Funktion	0,968	0,834	0,980	0,997	0,104	0,242	0,930	0,307	0,080	0,791

Studie: KEYNOTE 054[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**									
Endpunkte	**Geschlecht**	**Alters-gruppe**	**Stadium zum Zeitpunkt der Resektion (AJCC 2010)**	**Geographische Region**	**PD-L1 Status**	**BRAF Mutation**	**Anzahl der beiteiligten Lymph-knoten**	**Art der Lymphknotenbeteilig-ung**	**Ulzeration**	**Tumordicke nach Breslow**
Unerwünschte Ereignisse										
Unerwuenschtes Ereignis	0,059	0,243	0,131	0,816	0,693	0,857	0,347	0,980	0,290	0,796
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,650	0,668	0,283	0,880	0,683	0,994	0,801	0,504	**0,004[b]**	0,924
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,565	0,350	0,536	0,446	0,314	0,353	0,823	0,470	0,667	0,170
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,200	0,874	0,333	0,438	0,157	0,325	0,698	0,595	**0,032[b]**	0,298
AEOSI	0,761	0,517	0,752	0,750	**0,003[b]**	0,255	0,150	0,641	0,598	0,542
Schwerwiegende AEOSI	0,598	n.a.	0,903	n.a.	0,152	0,373	0,914	n.a.	n.a.	n.a.
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	n.a.	0,410	0,971	n.a.	n.a.	0,731	0,832	0,799	0,755	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017

b: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; AJCC: American Joint Committee on Cancer; LN: Lymphknoten; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

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 des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehens wurde 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. War dies der Fall, wurde 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.

Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 054[a]	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo		
	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 Interaktionstest (I^2)
BRAF Mutation									
Mutation	231	19 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	253	32 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,33; 1,02]	0,056	0,049 (74,18 %)
keine Mutation entdeckt	223	32 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	202	22 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,74; 2,19]	0,393	

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF-Mutation beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,049 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit BRAF-Mutation numerisch ein HR zugunsten von Pembrolizumab (HR: 0,57; 95 %-KI: [0,33; 1,02]; p = 0,056), während das HR der Patienten ohne BRAF-Mutation numerisch zuungunsten von Pembrolizumab ist (HR: 1,27; 95 %-KI: [0,74; 2,19]; p = 0,393).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Subgruppen weicht damit nicht von der Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Gesamtstudienpopulation ab. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Endpunkt: Schlaflosigkeit

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**		
	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 Interaktionstest (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	308	61 (19,8)	Nicht erreicht [-; -]	290	40 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,90; 2,00]	0,150	0,040 (76,24 %)
Weiblich	182	40 (22,0)	Nicht erreicht [-; -]	191	53 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,49; 1,11]	0,143	

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,040 ergibt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten numerisch ein HR zuungunsten von Pembrolizumab (HR: 1,34; 95 %-KI: [0,90; 2,00]; p = 0,150), während das HR der weiblichen Patienten numerisch zugunsten von Pembrolizumab ist (HR: 0,74; 95 %-KI: [0,49; 1,11]; p = 0,143).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Subgruppen weicht damit nicht von der Interpretation des Zusatznutzens innerhalb der Gesamtstudienpopulation ab. Damit handelt es sich selbst beim Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Endpunkt: Verstopfung

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**		**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
	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]**	
PD-L1 Status									
PD-L1 Positiv	407	44 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	407	36 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,76; 1,83]	0,461	0,021 (81,17 %)
PD-L1 Negativ	56	3 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	56	8 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,21 [0,05; 0,85]	0,029	

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC >= 4 Lymphknoten)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Verstopfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,021 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem positiven PD-L1-Status kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo (HR: 1,18; 95 %-KI: [0,76; 1,83]; p = 0,461). Bei den Patienten mit negativem PD-L1-Status ergibt sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab (HR: 0,21; 95 %-KI: [0,05; 0,85]; p = 0,029).

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Status gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereignisszahlen in der Subgruppe der Patienten mit negativem PD-L1-Status. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verstopfung durch den Faktor PD-L1-Status als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit negativem PD-L1-Status ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, bzw. in der in der Subgruppe der Patienten mit positivem PD-L1-

Status - analog zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation - kein statistisch signifikanter Unterschied.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**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 Interaktionstest (I^2)**
Ulzeration									
Nein	228	58 (25,4)	Nicht erreicht [-; -]	250	53 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,84; 1,78]	0,288	0,004 (88,07 %)
Ja	207	53 (25,6)	Nicht erreicht [-; -]	196	15 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,36 [1,89; 5,96]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ulzeration beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,004 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, bei denen der Primärtumor keine Ulzeration aufweist, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo (HR: 1,22; 95 %-KI: [0,84; 1,78]; p = 0,288). In der Subgruppe der Patienten, bei denen der Primärtumor eine Ulzeration aufweist, liegt hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab vor (HR: 3,36; 95 %-KI: [1,89; 5,96]; p < 0,001).

Die potenzielle Effektmodifikation geht überwiegend auf Unterschiede in der Placebo-Gruppe zurück. So hatten in der Placebo-Gruppe 21,2 % der Patienten in der Subgruppe ohne vorhandene Ulzeration (Ulzeration „nein“) ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, wohingegen nur 7,7 % der Patienten in der Subgruppe mit vorhandener Ulzeration („ja“) ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis erlitten.

Aus medizinischer Sicht würde man eher einen ausgeglichenen bzw. umgekehrten Effekt vermuten, da sich Patienten mit vorhandener Ulzeration des Primärtumors in einem fortgeschritteneren Stadium befinden im Vergleich zu Patienten ohne Ulzeration. So zählt die Ulzeration als wissenschaftlich anerkannter prognostischer Faktor und findet auch in der TNM-Klassifikation Berücksichtigung (101).

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei der Subgruppe Ulzeration kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Sicherheitsendpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch den Faktor Ulzeration als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**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 Interaktionstest (I^2)**
Ulzeration									
Nein	228	29 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	250	14 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,32 [1,23; 4,40]	0,010	0,032 (78,30 %)
Ja	207	30 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	196	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	12,93 [3,09; 54,09]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Ulzeration beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,032 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, bei welchen der Primärtumor keine Ulzeration aufweist, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungusten von Pembrolizumab (HR: 2,32; 95 %-KI: [1,23; 4,40]; p = 0,010). Analog hierzu zeigt sich in der Subgruppe der Patienten, bei welchen der Primärtumor eine Ulzeration aufweist, ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab (HR: 12,93; 95 %-KI: [3,09; 54,09]; p < 0,001).

Die Tatsache, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses ein ähnliches Bild zeigen, ist nicht weiter verwunderlich, da die Erhebung der beiden Endpunkte stark miteinander in Zusammenhang steht. So führen Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse häufig zu Therapieabbrüchen.

Potenzielle Effektmodifikationen, die in dem einen Endpunkt auftreten, können sich somit auch in den Ergebnissen des anderen Endpunkts wiederspiegeln. Aus diesem Grund lassen sich die Schlussfolgerungen, die im Zusammenhang mit dem Endpunkt Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis getroffen wurden, auf den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses übertragen. Deshalb ist auch hier nicht davon auszugehen, dass es sich um eine tatsächliche Effektmodifiaktion handelt.

Endpunkt: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Pembrolizumab**			**Placebo**			**Pembrolizumab vs. Placebo**		
AEOSI	**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)**
PD-L1 Status									
PD-L1 Positiv	423	151 (35,7)	Nicht erreicht [13,90; -]	423	28 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	6,30 [4,21; 9,43]	< 0,001	0,003 (88,83 %)
PD-L1 Negativ	59	15 (25,4)	Nicht erreicht [-; -]	57	9 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,68; 3,53]	0,303	

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
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; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1-Status beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,003 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem positiven PD-L1-Status ein statistisch signifikanter Unterschied zuungusten von Pembrolizumab (HR: 6,30; 95 %-KI: [4,21; 9,43]; p < 0,001). Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo liegt hingegen bei den Patienten mit negativen PD-L1-Status vor (HR: 1,54; 95 %-KI: [0,68; 3,53]; p = 0,303).

In anderen Anwendungsgebieten von Pembrolizumab hat sich gezeigt, dass es sich beim PD-L1-Status um einen wichtigen Einflussfaktor im Kontext der Wirksamkeit handelt. Jedoch gibt es bislang keine eindeutigen Hinweise darauf, dass dies auch für das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab zutrifft.

Des Weiteren ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem zeigen sich bei den

Schwerwiegenden und Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen keine weiteren Effektmodifikationen bezüglich des PD-L1-Status. Auch gibt es bei der Subgruppe PD-L1-Status kein erkennbares Muster weiterer Effektmodifikationen über mehrere Sicherheitsendpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen durch den Faktor PD-L1-Status als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

4.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der doppelblinden, placebo-kontrollierten, randomisierten und multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 054 im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (operationalisiert als Placebo-Gabe) untersucht. Primäre Ziele der Studie KEYNOTE 054 waren zum einen, zu untersuchen, ob die post-operative adjuvante Therapie mit Pembrolizumab das Rezidivfreie Überleben verlängert und zum anderen, ob mögliche Subgruppeneffekte insbesondere bezüglich des Rezidivfreien Überlebens abhängig vom Biomarkerstatus PD-L1 bestanden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 054 zusammengefasst:

Tabelle 4-74: Übersicht der Ergebnisse der KEYNOTE 054 Studie

Studie: KEYNOTE 054	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[h] [95 %-KI]	p-Wert[h,i]
Morbidität								
Rezidivfreies Überleben (RFS)[a]	514[c]	135 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	505[c]	216 (42,8)	20,4 [16,2; -]	0,57 [0,43; 0,74][g]	< 0,001
Rezidivfreies Überleben (RFS)[b]	514[c]	158 (30,7)	Nicht erreicht [-; -]	505[c]	246 (48,7)	21,7 [17,1; -]	0,56 [0,44; 0,72][g]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)[b]	514[c]	107 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	505[c]	220 (43,6)	Nicht erreicht [21,8; -]	0,40 [0,32; 0,51]	< 0,001

Studie: KEYNOTE 054	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[h] [95 %-KI]	p-Wert[h,i]
Krankheitssymptomatik								
Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung[a]	490[d]	192 (39,2)	Nicht erreicht [15,8; -]	483[d]	171 (35,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,84; 1,27]	0,766
Übelkeit und Erbrechen[a]	490[d]	55 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	483[d]	56 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,61; 1,29]	0,549
Schmerzen[a]	490[d]	103 (21,0)	Nicht erreicht [-; -]	484[d]	107 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	0.86 [0,66; 1,13]	0,293
Dyspnoe[a]	490[d]	74 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	482[d]	64 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,76; 1,48]	0,735
Schlaflosigkeit[a]	490[d]	101 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	481[d]	93 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,74; 1,31]	0,928
Appetitverlust[a]	490[d]	53 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	483[d]	47 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,72; 1,58]	0,741
Verstopfung[a]	489[d]	50 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	483[d]	45 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,68; 1,53]	0,918
Diarrhö[a]	489[d]	59 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	479[d]	64 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,58; 1,18]	0,289
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS								
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS (10 Punkte)[a]	481[d]	110 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	471[d]	85 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,92; 1,61]	0,177
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D VAS (7 Punkte)[a]	481[d]	133 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	471[d]	107 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,91; 1,51]	0,223

Studie: KEYNOTE 054	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[f] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[h] [95 %-KI]	p-Wert[h,i]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus[a]	488[d]	129 (26,4)	Nicht erreicht [-; -]	481[d]	98 (20,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,95; 1,61]	0,114
Körperliche Funktion[a]	490[d]	62 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	483[d]	56 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,70; 1,45]	0,948
Rollenfunktion[a]	489[d]	99 (20,2)	Nicht erreicht [21,0; -]	483[d]	89 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,76; 1,36]	0,904
Emotionale Funktion[a]	489[d]	78 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	481[d]	75 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,67; 1,27]	0,630
Kognitive Funktion[a]	489[d]	124 (25,4)	Nicht erreicht [-; -]	481[d]	109 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,83; 1,38]	0,607
Soziale Funktion[a]	489[d]	82 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	480[d]	74 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,74; 1,39]	0,915
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse gesamt[a,j]	509[e]	475 (93,3)	0,7 [0,7; 0,8]	502[e]	453 (90,2)	0,8 [0,7; 0,9]	1,17 [1,03; 1,34]	0,015
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[a]	509[e]	128 (25,1)	Nicht erreicht [-; -]	502[e]	82 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [1,18; 2,06]	0,002
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)[a]	509[e]	158 (31,0)	Nicht erreicht [14,0; -]	502[e]	96 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [1,29; 2,14]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen[a]	509[e]	70 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	502[e]	18 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,78 [2,25; 6,34]	< 0,001
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt[a]	509[e]	173 (34,0)	Nicht erreicht [13,9; -]	502[e]	38 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,15 [3,63; 7,32]	< 0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse[a]	509[e]	42 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	502[e]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	14,00 [4,34; 45,15]	< 0,001
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)[a]	509[e]	36 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	502[e]	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	11,74 [3,62; 38,12]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017

b: Datenschnitt: 02. Mai 2018

c: Anzahl der Patienten: Intention To Treat (ITT)

d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)

e: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT)

f: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

g: 98,4 %-KI

h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate; bei Morbidität, Krankheitssymtomatik und Gesundheitsbezogener Lebensqualität stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIA, IIIB, IIIC 1-3 Lymphknoten, IIIC ≥ 4 Lymphknoten)

i: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

j: Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen der Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organization for Research and Cancer; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; RFS: Rezidivfreies Überleben; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Rezidivfreies Überleben

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 054 war das Rezidivfreie Überleben. Bezogen auf den Datenschnitt vom 02.10.2017 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 0,57; 98,4 %-KI: [0,43; 0,74]; p < 0,001). Dies entspricht einer erheblichen Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs für Patienten im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm um 43 %. Der zusätzlich durchgeführte Datenschnitt auf Nachfrage der EMA vom 02.05.2018 konnte das Ergebnis des ersten Datenschnitts bestätigen (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; p < 0,001).

Zur weiteren Überprüfung der Robustheit der Hauptanalyse zum Rezidivfreien Überleben wurden für die beiden Datenschnitte, jeweils zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die beide ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse zeigten:

Datenschnitt vom 02.10.2017:

- Sensitivitätsanalyse 1: (HR: 0,57; 98,4 %-KI: [0,43; 0,74]; p < 0,001)
- Sensitivitätsanalyse 2: (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,43; 0,73]; p < 0,001)

Datenschnitt vom 02.05.2018:

- Sensitivitätsanalyse 1: (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; p < 0,001)
- Sensitivitätsanalyse 2: (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,71]; p < 0,001)

In den Subgruppenanalysen zum Rezidivfreien Überleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Krankheitsstadien (AJCC 2010), hinsichtlich des PD-L1-Status und hinsichtlich geografischer Region. Auch in den weiteren analysierten Subgruppen zeigten sich keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,32; 0,51]; p < 0,001).

Krankheitssymptomatik

Für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik zeigte sich in keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm:

- Erschöpfung: (HR: 1,03; 95 %-KI: [0,84; 1,27]; p = 0,766)
- Übelkeit und Erbrechen: (HR: 0,89; 95 %-KI: [0,61; 1,29]; p = 0,549)
- Schmerzen: (HR: 0,86; 95 %-KI: [0,66; 1,13]; p = 0,293)
- Atemnot: (HR: 1,06; 95 %-KI: [0,76; 1,48]; p = 0,735)
- Schlaflosigkeit: (HR: 0,99; 95 %-KI: [0,74; 1,31]; p = 0,928)
- Appetitverlust: (HR: 1,07; 95 %-KI: [0,72; 1,58]; p = 0,741)
- Verstopfung: (HR: 1,02; 95 %-KI: [0,68; 1,53]; p = 0,918)
- Diarrhö: (HR: 0,83; 95 %-KI: [0,58; 1,18]; p = 0,289)

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. 7 Punkte der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS) zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm:

- Verschlechterung um 10 Punkte: (HR: 1,22; 95 %-KI: [0,92; 1,61]; p = 0,177)
- Verschlechterung um 7 Punkte: (HR: 1,17; 95 %-KI: [0,91; 1,51]; p = 0,223)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich weder beim globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Placebo-Arm:

- Globaler Gesundheitsstatus: (HR: 1,24; 95 %-KI: [0,95; 1,61]; p = 0,114)
- Körperliche Funktion: (HR: 1,01; 95 %-KI: [0,70; 1,45]; p = 0,948)
- Rollenfunktion: (HR: 1,02; 95 %-KI: [0,76; 1,36]; p = 0,904)
- Emotionale Funktion: (HR: 0,92; 95 %-KI: [0,67; 1,27]; p = 0,630)
- Kognitive Funktion: (HR: 1,07; 95 %-KI: [0,83; 1,38]; p = 0,607)
- Soziale Funktion: (HR: 1,02; 95 %-KI: [0,74; 1,39]; p = 0,915)

Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (UE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei:

- UE gesamt: (HR: 1,17; 95 %-KI: [1,03; 1,34]; p = 0,015)
- SUE: (HR: 1,56; 95 %-KI: [1,18; 2,06]; p = 0,002)
- Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 5): (HR: 1,66; 95 %-KI: [1,29; 2,14]; p < 0,001)
- Therapieabbrüche wegen eines UE: (HR: 3,78; 95 %-KI: [2,25; 6,34]; p < 0,001)

Zusätzlich erfolgte für Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE gesamt), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere unerwünschte Ereignisse (Schwere UE) (CTCAE Grad 3 – 5) und für Therapieabbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses eine Aufschlüsselung nach Systemorganklassen (SOC). Bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Des Weiteren zeigte sich bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den SOC Endokrine Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen des Immunsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Bei den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 – 5) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den Therapieabbrüchen wegen eines Unerwünschten Ereignisses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, [AEOSI]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR: 5,15; 95 %-KI: [3,63; 7,32]; p < 0,001), bei den Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 14,00; 95 %-KI: [4,34;

45,15]; p < 0,001) und bei den Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 11,74; 95 %-KI: [3,62; 38,12]; p < 0,001).

Die am häufigsten beobachteten Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gesamt, gegliedert nach PT (≥ 10 Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm) sind:

- Hypothyreose
  75 Patienten (14,7 %) im Pembrolizumab-Arm; 14 Patienten (2,8 %) im Placebo-Arm

- Hyperthyroidismus
  53 Patienten (10,4 %) im Pembrolizumab-Arm; 6 Patienten (1,2 %) im Placebo-Arm

- Pneumonitis
  16 Patienten (3,1 %) im Pembrolizumab-Arm; 3 Patienten (0,6 %) im Placebo-Arm

- Thyroiditis
  12 Patienten (2,4 %) im Pembrolizumab-Arm; 0 Patienten (0,0 %) im Placebo-Arm

- Kolitis
  13 Patienten (2,6 %) im Pembrolizumab-Arm; 2 Patienten (0,4 %) im Placebo-Arm

4.3.3 Weitere Unterlagen

4.3.3.1 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.

4.3.3.1.1 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.

4.3.3.1.2 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.

4.3.3.1.3 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 4-75: 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.					

4.3.3.1.3.1 <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 4-76: 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 4-77: 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 4-78: 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 4-79: 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.

4.3.3.1.3.2 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.

4.3.3.2 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.

4.3.3.2.1 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.

4.3.3.2.2 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 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

4.3.3.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.3.2.3.1 <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 4-81: 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 4-82: 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.

4.3.3.2.3.2 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.

4.3.3.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.3.1 und 4.3.3.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.3.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.3.1 und 4.3.3.2 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.

4.3.3.3.2 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.

4.3.3.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.3.3.3.1 <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 4-83: 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.

4.3.3.3.3.2 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.

4.3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.3.1, 4.3.3.2 und 4.3.3.3) 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 0 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 im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Grundlage der doppelblinden, placebo-kontrollierten, randomisierten und multizentrischen Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 054 vorgenommen.

Primäre Ziele der Studie waren zum einen zu untersuchen, ob die post-operative adjuvante Therapie mit Pembrolizumab das Rezidivfreie Überleben verlängert und zum anderen ob mögliche Subgruppeneffekte insbesondere bezüglich des Rezidivfreien Überlebens abhängig vom Biomarkerstatus PD-L1 bestanden. Die herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.2). Mit der KEYNOTE 054-Studie kann eine hochwertige direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab herangezogen werden.

Aufgrund der Evidenzstufe Ib der Studie, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Tatsache, dass es sich bei allen Endpunkten ausschließlich um patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzt die Studie KEYNOTE 054 somit eine hohe Aussagekraft.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 054 einen aussagekräftigen Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab. 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 0 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.

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen in Bezug auf die Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse wie folgt:

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität wurde vorrangig anhand des Endpunkts Rezidivfreies Überleben bewertet, da die Vermeidung des Auftretens eines Rezidivs dem primären Behandlungsziel in der adjuvanten Behandlung des Melanoms entspricht. Zusätzlich werden in der Kategorie Morbidität die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie, die Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö des EORTC QLQ-C30 und die visuelle Analogskala des EQ-5D betrachtet.

Für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie KEYNOTE 054 zeigte sich bezogen auf den Datenschnitt vom 02.10.2017 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo (HR: 0,57; 98,4 %-KI: [0,43; 0,74]; p < 0,001). Dies entspricht einer erheblichen Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs unter Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten um 43 %. Der zusätzlich durchgeführte Datenschnitt auf Nachfrage der EMA vom 02.05.2018 konnte das Ergebnis des ersten Datenschnitts bestätigen (HR: 0,56; 98,4 %-KI: [0,44; 0,72]; p < 0,001).

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,32; 0,51]; p < 0,001).

Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer UE-Raten keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik hat.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Dieser ergibt sich vor allem durch die erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs und damit letztlich durch eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Für die Kategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 bewertet.

In allen Endunkten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo. Analog zur Krankheitssymptomatik wirken sich die höheren UE-Raten nicht auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus.

Auch wenn in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen ist, kann die Tatsache, dass im kurativen Setting, während der adjuvanten Behandlung des Melanoms, die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo über die Zeit erhalten bleibt, als Erfolg angesehen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt zeigten sich bei den Schwerwiegenden UE, bei den Schweren UE (CTCAE Grad 3 – 5) und bei den Therapieabbrüchen wegen eines UE signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo.

- Schwerwiegende UE: (HR: 1,56; 95 %-KI: [1,18; 2,06]; p = 0,002)
- Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 5): (HR: 1,66; 95 %-KI: [1,29; 2,14]; p < 0,001)
- Therapieabbruch wegen eines UE: (HR: 3,78; 95 %-KI: [2,25; 6,34]; p < 0,001)

Bei den Immunvermittelten Unerwünschten Ereignissen (AEOSI) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (HR: 5,15; 95 %-KI: [3,63; 7,32]; p < 0,001), bei den Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 14,00; 95 %-KI: [4,34; 45,15]; p < 0,001) und bei den Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (HR: 11,74; 95 %-KI: [3,62; 38,12]; p < 0,001). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse entsprechen hierbei allerdings einer Teilmenge der Unerwünschten Ereignisse. Somit schlagen sich die negativen Effekte bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen auf das Gesamtniveau durch. Bei der Ableitung des Zusatznutzens sollte dieser Aspekt mitberücksichtigt werden. Des Weiteren konnte in einer Untersuchung von Kilbridge et al. gezeigt werden, dass Melanom-Patienten im adjuvanten Setting bereit sind, Nebenwirkungen einer Interferonbehandlung in Kauf zu nehmen, um eine mögliche Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) zu erzielen (4). Eine Studie von Kähler et al. konnte diese Ergebnisse bezogen auf den deutschen Versorgungskontext bestätigen (5).

Insgesamt ergibt sich für die Kategorie Unerwünschte Ereignisse somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 054 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnisssicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 054 lässt sich somit ein **Hinweis für einen Zusatznutzen** ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie als Placebo-Gabe operationalisiert) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine erhebliche Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs und damit letztlich eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit.

Wie bei einer placebo-kontrollierten Studie zu erwarten zeigten sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen waren vom Grad 1 und 2. Zudem konnten bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen keine neuen indikationsspezifischen Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse unter Pembrolizumab festgestellt werden. Auch klangen die meisten der Nebenwirkungen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung wieder ab und waren daher gut zu behandeln.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Kranheitssymptomatik ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Placebo. Somit ist anzunehmen, dass die erhöhten UE-Raten die Krankheitssymptomatik und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht beeinflussen.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein zu bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Rezidiven zwar von einer höheren UE–Rate begleitet, jedoch wird die Vermeidung eines Rezidivs als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms. Zudem ergaben sich trotz höherer UE-Raten keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die UE nicht herabgestuft werden sollte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen durch eine Pembrolizumab-Behandlung zum einen von der erheblichen Wirksamkeit von Pembrolizumab profitieren, zum anderen aber keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.

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 0 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 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Melanom-Patienten im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung, bei denen nach vollständiger Resektion eine adjuvante Behandlung angezeigt ist.	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.3.1) 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 4.3.3.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.3.3) 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 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:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– 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 054

Studienbericht/Zusatzauswertungen

- MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. PEMBROLIZUMAB - CLINICAL STUDY REPORT P054V01MK3475. 2018. (18)

- MSD SHARP AND DOHME GMBH. Health Technology Assessment Report - Compound: Pembrolizumab (MK-3475) - Indication: Adjuvant treatment of melanoma patients with lymph node involvement who have undergone complete resection. Analysis on Recurrence-Free Survival (02nd May 2018 Data Cut). 2019. (102)

- MSD SHARP AND DOHME GMBH. Health Technology Assessment Report - Compound: Pembrolizumab (MK-3475) - Indication: Adjuvant treatment of melanoma patients with lymph node involvement who have undergone complete resection. Analysis of Time to First Subsequent Therapy (02nd May 2018 Data Cut). 2019. (103)

Publikation

- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-801. Epub 2018/04/17. (17)

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. NCT02362594 - Titel: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054). 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362594. [Zugriff am: 10.01.2019] (93)

- EU-CTR. 2014-004944-37 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37. [Zugriff am: 10.01.2019] (94)

- ICTRP. DRKS00008771 - Titel: 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. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008771. [Zugriff am: 10.01.2019] (95)

- PharmNet.Bund. 2014-004944-37 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 10.01.2019] (96)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-045. 2018.
2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
4. Kilbridge KL, Weeks JC, Sober AJ, Haluska FG, Slingluff CL, Atkins MB, et al. Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. J Clin Oncol. 2001;19(3):812-23. Epub 2001/02/07.

5. Kahler KC, Blome C, Forschner A, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, et al. The outweigh of toxicity versus risk of recurrence for adjuvant interferon therapy: a survey in German melanoma patients and their treating physicians. Oncotarget. 2018;9(40):26217-25. Epub 2018/06/15.
6. 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. Epub 2006/11/04.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10. Juli 2017.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - in Kraft getreten am 18. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
9. U.S. Department of Health and Human Services FDA. Guidance for Industry, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
11. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010.
13. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
14. Henshall C, Latimer NR, Sansom L, Ward RL. TREATMENT SWITCHING IN CANCER TRIALS: ISSUES AND PROPOSALS. Int J Technol Assess Health Care. 2016;32(3):167-74. Epub 2016/09/15.
15. Wörmann B. Onkologische Studien: Eine Herausforderung im Zeitalter neuer Therapien. Dtsch Arztebl International. 2017;114(5):-17-.
16. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst. 2009;101(23):1642-9. Epub 2009/11/12.
17. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-801. Epub 2018/04/17.
18. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. PEMBROLIZUMAB - CLINICAL STUDY REPORT P054V01MK3475. 2018.
19. Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen – eine interdisziplinäre Herausforderung. Onkologie. 2013;36 Suppl 4:2-6. Epub 2013/07/03. ZNS-Metastasen--eine interdisziplinare Herausforderung.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]

21. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1. AWMF Registernummer: 032/024OL - Juli 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_l_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
22. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Brocker EB, Voit C, Gollnick H, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. J Am Acad Dermatol. 2012;66(1):37-45. Epub 2011/06/28.
23. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. Cancer. 1999;86(11):2252-8. Epub 1999/12/11.
24. Eggermont AM, Suciu S, Rutkowski P, Kruit WH, Punt CJ, Dummer R, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. Eur J Cancer. 2016;55:111-21. Epub 2016/01/21.
25. Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2009;20 Suppl 6:vi51-8. Epub 2009/07/28.
26. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. Arch Dermatol. 2009;145(12):1415-27. Epub 2009/12/23.
27. Rogers Z, Elliott F, Kasparian NA, Bishop DT, Barrett JH, Newton-Bishop J. Psychosocial, clinical and demographic features related to worry in patients with melanoma. Melanoma Res. 2016;26(5):497-504. Epub 2016/05/20.
28. Michaela Hesse KH, Martin Mücke, Henning Cuhls, Lukas Radbruch. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2016;141:1229-34.
29. Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M, Maule MM, Richiardi L, Merletti F, et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. Int J Cancer. 2015;136(10):2453-7. Epub 2014/10/22.
30. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol. 2010;28(18):3042-7. Epub 2010/05/19.
31. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. J Clin Oncol. 2003;21(3):520-9. Epub 2003/02/01.
32. Salama AK, de Rosa N, Scheri RP, Pruitt SK, Herndon JE, 2nd, Marcello J, et al. Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. PLoS One. 2013;8(3):e57665. Epub 2013/03/22.
33. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-92. Epub 2017/10/14.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) - Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/376/#tab/stellungnahmeverfahren. [Zugriff am: 23.01.2019]
35. Faries MB, Steen S, Ye X, Sim M, Morton DL. Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. J Am Coll Surg. 2013;217(1):27-34; discussion -6. Epub 2013/05/07.
36. Ärzte Zeitung online. Melanomrezidiv - lieber später als früher. 2013. Verfügbar unter: https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/hautkrebs/article/843347/spaetes-erwachen-melanomrezidiv-lieber-spaeter-frueher.html. [Zugriff am: 01.03.2019]
37. Hansen Ov. Malignes Melanom – neue Daten und Konzepte zur Nachsorge: Unterschied von Rezidiv und Metastase. Dtsch Arztebl International. 2004;101(7):436.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
39. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF; DKG; DKH). Melanom - Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten - Juli 2014. Verfügbar unter: https://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/Patientenleitlinie_Melanom.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
40. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. Clin Exp Metastasis. 2012;29(7):699-706. Epub 2012/06/26.
41. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grunwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treat Rev. 2016;45:7-18. Epub 2016/02/29.
42. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Rev. 2016;44:51-60. Epub 2016/02/15.
43. Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. J Surg Oncol. 2004;86(4):172-8. Epub 2004/06/29.
44. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. Cancer Control. 2009;16(3):248-55. Epub 2009/06/27.
45. Siu TL, Huang S. Cerebral metastases from malignant melanoma: current treatment strategies, advances in novel therapeutics and future directions. Cancers (Basel). 2010;2(2):364-75. Epub 2010/01/01.
46. Bernard ME, Wegner RE, Reineman K, Heron DE, Kirkwood J, Burton SA, et al. Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases. J Cancer Res Ther. 2012;8(2):215-21. Epub 2012/07/31.
47. Punt CJ, Buyse M, Kohne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. J Natl Cancer Inst. 2007;99(13):998-1003. Epub 2007/06/29.
48. Narayanan S, Shao D, Shah A, Ramesh V. Use of intermediate clinical endpoints (ICE) as a primary efficacy endpoint in malignant melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):e21075-e.

49. Napolitano S, Brancaccio G, Argenziano G, Martinelli E, Morgillo F, Ciardiello F, et al. It is finally time for adjuvant therapy in melanoma. Cancer Treat Rev. 2018;69:101-11. Epub 2018/06/30.
50. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016;375(19):1845-55. Epub 2016/10/09.
51. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(5):522-30. Epub 2015/04/05.
52. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017;377(19):1824-35. Epub 2017/09/12.
53. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauff B, Schittek B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. Br J Dermatol. 2002;147(1):62-70. Epub 2002/07/09.
54. 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. Epub 1993/03/03.
55. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43. Epub 2001/08/09.
56. 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. Epub 2011/08/17.
57. 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. Epub 1995/05/01.
58. 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. Epub 1997/03/01.
59. 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. Epub 1998/01/24.
60. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Erschöpfung (Fatigue): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
61. 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. Epub 2007/05/29.
62. Deutsches Krebsforschungszenrum (DKFZ). Fatigue und Erschöpfung bei Krebspatienten. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/broschueren/fatigue.php. [Zugriff am: 22.02.2019]

63. 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. Epub 2015/08/19.
64. 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. Epub 2008/07/01.
65. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4. Epub 1993/08/01.
66. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1. AWMF Registernummer: 032/054OL - April 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2017-05.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
67. Deutsches Krebsforschungszenrum (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung - Vorbeugen, lindern, Folgen vermeiden. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php. [Zugriff am: 01.03.2019]
68. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Übelkeit (Nausea): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
69. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schmerz: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
70. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 032/051OL - Januar 2014. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Psychoonkologieleitlinie_1.1/LL_PSO_Langversion_1.1.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
71. Deutsches Krebsforschungszenrum (DKFZ). Schmerztherapie bei Krebspatienten - Was sollte man über Tumorschmerzen wissen? Was lässt sich dagegen tun? 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php. [Zugriff am: 01.03.2019]
72. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
73. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schlafstörung (Insomnia): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]

74. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. Oncology (Williston Park). 2017;31(8):610-7. Epub 2017/08/16.
75. 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. Epub 2015/02/14.
76. 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. Epub 2017/11/28.
77. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 128/001OL - Mai 2015. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf. [Zugriff am: 13.03.2019]
78. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege 2014. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/Leitlinie_-Obstipation_end.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
79. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. Cancer. 2000;88(5):1175-83. Epub 2000/03/04.
80. Miller KaM, MJ. Chapter 42: Depressive Disorders. In: Holland J, Breitbart, WS, Jacobsen, PB, Lederberg, MS, Loscalzo, MJ, McCorkle, RS (Hrsg.). Psycho-Oncology. Second Edition Auflage2010.
81. Roth AaW, TR. Chapter 40: Psychiatric Emergencies. In: Holland J, Breitbart, WS, Jacobsen, PB, Lederberg, MS, Loscalzo, MJ, McCorkle, RS (Hrsg.). Psycho-Oncology2010.
82. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. J Clin Oncol. 2014;32(31):3540-6. Epub 2014/10/08.
83. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. Int Rev Psychiatry. 2014;26(1):102-13. Epub 2014/04/11.
84. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. Innov Clin Neurosci. 2018;15(1-2):36-44. Epub 2018/03/03.
85. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. J Psychosoc Oncol. 2009;27(4):415-34. Epub 2009/10/09.
86. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1):E31-40. Epub 2011/12/29.
87. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84. Epub 2007/05/10.
88. 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. Epub 2007/12/25.

89. THE EUROQOL GROUP. EQ-5D - Terminology. 2019. Verfügbar unter: https://euroqol.org/support/terminology/. [Zugriff am: 01.03.2019]
90. MSD SHARP & DOHME GMBH. Keytruda (MK-3475) Adjuvant Melanoma - KEYNOTE-054 - Efficacy and Safety Subgroup Analysis. 2018.
91. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2014. Verfügbar unter: https://gmds.de/fileadmin/user_upload/Publikationen/Stellungnahmen/20140123_ema_chmp_draft_guideline.pdf. [Zugriff am: 01.03.2019]
92. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. - Fachbereich Evidenz-basierte Medizin. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://docplayer.org/25537472-G-2-gutachten-aussagekraft-von-subgruppenanalysen.html. [Zugriff am: 01.03.2019]
93. ClinicalTrials.gov. NCT02362594 - Titel: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054). 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362594. [Zugriff am: 23.01.2019]
94. EU-CTR. 2014-004944-37 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37. [Zugriff am: 10.01.2019]
95. ICTRP. DRKS00008771 - Titel: 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. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008771. [Zugriff am: 10.01.2019]
96. PharmNet.Bund. 2014-004944-37 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: : https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. [Zugriff am: 10.01.2019]
97. EORTC Melanoma Group. EORTC protocol 1325-MG/ KEYNOTE 054; Sponsor: Merck protocol MK-3475-054-03 - Version 7.0. 2018.
98. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC AISBL / IVZW - 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 - Protocol N° 1325. 2015.
99. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual - Third edition. 2001.
100. THE EUROQOL GROUP. 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: 01.03.2019]
101. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(36):6199-206.

102. MSD SHARP & DOHME GMBH. Health Technology Assessment Report - Compound: Pembrolizumab (MK-3475) - Indication: Adjuvant treatment of melanoma patients with lymph node involvement who have undergone complete resection. Analysis on Recurrence-Free Survival (02nd May 2018 Data Cut). 2019.
103. MSD SHARP & DOHME GMBH. Health Technology Assessment Report - Compound: Pembrolizumab (MK-3475) - Indication: Adjuvant treatment of melanoma patients with lymph node involvement who have undergone complete resection. Analysis of Time to First Subsequent Therapy (02nd May 2018 Data Cut). 2019.

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	11.01.2019
Zeitsegment	1947 bis 10.01.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp melanoma/	152.130
2	exp skin tumor/	188.527
3	exp skin neoplasm/	188.527
4	exp skin cancer/	100.388
5	exp skin carcinoma/	42.936
6	exp melanocarcinoma/	152.130
7	exp naevocarcinoma/	152.130
8	melanom*.mp.	191.757
9	Skin neoplasm*.mp.	4.036
10	skin cancer*.mp.	45.689
11	skin tumo*r.mp.	39.280
12	skin carcinom*.mp.	10.461
13	skin malignanc*.mp.	1.102
14	cancer of skin.mp.	1.077
15	melanocytoblastom*.mp.	57
16	melanoblastom*.mp.	835
17	melanocarcinom*.mp.	156
18	n*evocarcinom*.mp.	118
19	Melanomalignom*.mp.	79

#	Suchbegriff	Ergebnis
20	Melanomatos*.mp.	149
21	malignant melanoma.mp.	33.640
22	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	351.722
23	exp pembrolizumab/	7.920
24	exp lambrolizumab/	7.920
25	exp Keytruda/	7.920
26	exp MK-3475/	7.920
27	pembrolizumab.mp.	8.248
28	Lambrolizumab.mp.	99
29	keytruda.mp.	553
30	(MK-3475 or MK3475 or MK 3475).mp.	596
31	(SCH-900475 or SCH900475 or SCH 900475).mp.	5
32	exp PD-1/	158
33	(PD-1 or PD1 or programmed cell death 1).mp.	23.933
34	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	28.608
35	random*.tw.	1.380.536
36	placebo*.mp.	436.293
37	double-blind*.tw.	199.516
38	35 or 36 or 37	1.638.191
39	22 and 34 and 38	**642**

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.01.2019
Zeitsegment	1946 bis 10.01.2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp melanoma/	88.668
2	exp skin neoplasm/	117.501
3	exp skin cancer/	117.501
4	Melanom*.mp.	124.423
5	Skin neoplasm*.mp.	113.836
6	Skin cancer*.mp.	20.152
7	Skin tumo*r.mp.	2.756
8	Skin carcinom*.mp.	934
9	Skin malignanc*.mp.	670
10	Cancer of skin.mp.	726
11	Melanocytoblastom*.mp.	32
12	Melanoblastom*.mp.	491
13	Melanocarcinom*.mp.	99
14	N*evocarcinom*.mp.	80
15	Melanomalignom*.mp.	48
16	Melanomatos*.mp.	95
17	malignant melanoma.mp.	24.328
18	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	210.930
19	Pembrolizumab.mp.	2.106
20	Lambrolizumab.mp.	21

#	Suchbegriff	Ergebnis
21	keytruda.mp.	52
22	(MK-3475 or MK3475 or MK 3475).mp.	47
23	(SCH-900475 or SCH900475 or SCH 900475).mp.	1
24	(PD-1 or PD1 or programmed cell death 1).mp.	11.894
25	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	12.743
26	Randomized controlled trial.pt.	474.363
27	Randomized.mp.	769.331
28	Placebo.mp.	200.992
29	26 or 27 or 28	829.285
30	18 and 25 and 29	**123**

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 11.01.2019
Zeitsegment keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp melanoma/	1.515
2	exp Skin Neoplasms/	1.374
3	Melanom*.mp.	4.157
4	Skin neoplasm*.mp.	1.390
5	Skin cancer*.mp.	1.168
6	Skin tumo*r.mp.	97
7	Skin carcinom*.mp.	121
8	Skin malignanc*.mp.	19
9	Cancer of skin.mp.	66

#	Suchbegriff	Ergebnis
10	Melanocytoblastom*.mp.	0
11	Melanoblastom*.mp.	0
12	Melanocarcinom*.mp.	0
13	N*evocarcinom*.mp.	1
14	Melanomalignom*.mp.	0
15	Melanomatos*.mp.	1
16	Malignant melanoma.mp.	602
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	5.454
18	Pembrolizumab.mp.	693
19	Lambrolizumab.mp.	1
20	Keytruda.mp.	19
21	(MK-3475 or MK3475 or MK 3475).mp.	101
22	(SCH-900475 or SCH900475 or SCH 900475).mp.	2
23	(PD-1 or PD1 or programmed cell death 1).mp.	1.183
24	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	1.540
25	17 and 24	**368**

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	10.01.2019
Suchstrategie	Conditions: melanoma OR skin neoplasm Interventions: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
Treffer	**216**

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	10.01.2019
Suchstrategie	Pembrolizumab AND melanoma OR Lambrolizumab AND melanoma OR Keytruda AND melanoma OR MK-3475 AND melanoma OR MK 3475 AND melanoma OR MK3475 AND melanoma OR SCH-900475 AND melanoma OR SCH 900475 AND melanoma OR SCH900475 AND melanoma
Treffer	**199 Einträge zu 152 Studien**

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.01.2019
Suchstrategie	melanoma AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	**26**

Studienregister	PharmNet.bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.01.2019
Suchstrategie 1	?Pembrolizumab? [Active substance] ODER ?Lambrolizumab? [Active substance] ODER ?Keytruda? [Active substance] ODER ?MK-3475? [Active substance] ODER ?MK3475? [Active substance] ODER ?SCH-900475? [Active substance] ODER ?SCH900475? [Active substance] UND melanoma [Textfelder]
Treffer (1)	11

Suchstrategie 2	?Pembrolizumab? [Title] ODER ?Lambrolizumab? [Title] ODER ?Keytruda? [Title] ODER ?MK-3475? [Title] ODER ?MK3475? [Title] ODER ?SCH-900475? [Title] ODER ?SCH900475? [Title] UND melanoma [Textfelder]
Treffer (2)	9
Suchstrategie 3	?Keytruda? [Product name/code] ODER ?MK-3475? [Product name/code] ODER ?MK3475? [Product name/code] ODER ?SCH-900475? [Product name/code] ODER ?SCH900475? [Product name/code] ODER ?L01XC18? [Product name/code] UND melanoma [Textfelder]
Treffer (3)	11
Treffer (1-3)	**11**

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

Es wurde kein Volltext gesichtet, der ausgeschlossen wurde.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01042379	I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379	Nicht E1
(2)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	Nicht E1
(3)	NCT01676753	Phase 1b Trial of Dinaciclib With Pembrolizumab for Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676753	Nicht E1
(4)	NCT01704287	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (P08719/KEYNOTE-002). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704287	Nicht E1
(5)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827	Nicht E1
(6)	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319	Nicht E1
(7)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(8)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719	Nicht E1
(9)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E1
(10)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520	Nicht E1
(11)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123	Nicht E1
(12)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484	Nicht E1
(13)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	Nicht E1
(14)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685	Nicht E1
(15)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112032	Nicht E1
(16)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	Nicht E1
(17)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129556	Nicht E1
(18)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130466	Nicht E1
(19)	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).	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	
(20)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180061	Nicht E1
(21)	NCT02263508	Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec or Talimogene Laherparepvec Placebo in Unresected Melanoma (KEYNOTE-034). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263508	Nicht E1
(22)	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959	Nicht E1
(23)	NCT02302339	A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339	Nicht E1
(24)	NCT02303366	Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303366	Nicht E1
(25)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850	Nicht E1
(26)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771	Nicht E1
(27)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E1
(28)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339324	Nicht E1
(29)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E1
(30)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359851	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(31)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E1
(32)	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395627	Nicht E1
(33)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	Nicht E1
(34)	NCT02411656	MK-3475 for Metastatic Inflammatory Breast Cancer (MIBC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411656	Nicht E1
(35)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E1
(36)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434354	Nicht E1
(37)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E1
(38)	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447003	Nicht E1
(39)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E1
(40)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E1
(41)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361	Nicht E1
(42)	NCT02500576	Study of MK-3475 in Conjunction With Lymphodepletion, TIL, and High or Low Dose Interleukin-2 (IL-2) in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500576	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(43)	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. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153	Nicht E3
(44)	NCT02513472	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513472	Nicht E1
(45)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515227	Nicht E1
(46)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870	Nicht E1
(47)	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555657	Nicht E1
(48)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557321	Nicht E1
(49)	NCT02562625	Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562625	Nicht E1
(50)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565992	Nicht E1
(51)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574533	Nicht E1
(52)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E1
(53)	NCT02581228	Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228	Nicht E1
(54)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591654	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(55)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E1
(56)	NCT02600143	Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143	Nicht E1
(57)	NCT02600169	Retrospective Analysis of Response Markers and Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600169	Nicht E1
(58)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617849	Nicht E1
(59)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621021	Nicht E1
(60)	NCT02622074	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-173/KEYNOTE 173). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622074	Nicht E1
(61)	NCT02625337	Study Comparing Pembrolizumab With Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625337	Nicht E1
(62)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644369	Nicht E1
(63)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967	Nicht E1
(64)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E1
(65)	NCT02648477	Pembrolizumab and Doxorubicin Hydrochloride or Anti-Estrogen Therapy in Treating Patients With Triple-Negative or Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648477	
(66)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E1
(67)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663258	Nicht E1
(68)	NCT02673970	Biomarkers for the Activity of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673970	Nicht E1
(69)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676869	Nicht E1
(70)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02680184	Nicht E1
(71)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	Nicht E1
(72)	NCT02690948	Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690948	Nicht E1
(73)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697630	Nicht E1
(74)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706353	Nicht E1
(75)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716077	Nicht E1
(76)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719015	Nicht E1
(77)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732	
(78)	NCT02730130	Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730130	Nicht E1
(79)	NCT02734290	Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734290	Nicht E1
(80)	NCT02740920	Assessment of Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography (CT) Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920	Nicht E1
(81)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819	Nicht E1
(82)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744209	Nicht E1
(83)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748564	Nicht E1
(84)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epacadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752074	Nicht E1
(85)	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752685	Nicht E1
(86)	NCT02755272	A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755272	Nicht E1
(87)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E1
(88)	NCT02768701	Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768701	Nicht E1
(89)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775851	
(90)	NCT02778685	Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	Nicht E1
(91)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791594	Nicht E1
(92)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812693	Nicht E1
(93)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816021	Nicht E1
(94)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818023	Nicht E1
(95)	NCT02819518	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819518	Nicht E1
(96)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821000	Nicht E1
(97)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823405	Nicht E1
(98)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	Nicht E2
(99)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858921	Nicht E1
(100)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872259	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(101)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875132	Nicht E1
(102)	NCT02883556	Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883556	Nicht E1
(103)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Nicht E1
(104)	NCT02902042	Open Label, Multicentre Study of Encorafenib + Binimetinib + PD (Programmed Cell Death Protein) -1 Antibody Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902042	Nicht E1
(105)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909348	Nicht E1
(106)	NCT02922283	IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283	Nicht E1
(107)	NCT02964559	Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964559	Nicht E1
(108)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965716	Nicht E1
(109)	NCT02971748	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) + Hormonal Therapy in HR-positive Localized IBC Patients With Non-pCR to Neoadjuvant Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971748	Nicht E1
(110)	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977468	Nicht E1
(111)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981303	Nicht E1
(112)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990416	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(113)	NCT02990845	Pembrolizumab and Exemestane/ Leuprolide in Premenopausal HR+/ HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990845	Nicht E1
(114)	NCT02999477	A Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999477	Nicht E1
(115)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676	Nicht E1
(116)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E1
(117)	NCT03009058	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058	Nicht E1
(118)	NCT03018080	Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018080	Nicht E1
(119)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Nicht E1
(120)	NCT03025035	Pembrolizumab in Advanced BRCA-mutated Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025035	Nicht E1
(121)	NCT03025880	Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in HER2-negative ABC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025880	Nicht E1
(122)	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032107	Nicht E1
(123)	NCT03036488	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036488	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(124)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	Nicht E1
(125)	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051659	Nicht E1
(126)	NCT03051672	Phase II PEMBROLIZUMAB + PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN BC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051672	Nicht E1
(127)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392	Nicht E1
(128)	NCT03084640	Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084640	Nicht E1
(129)	NCT03089606	Pembrolizumab TX-naive Distant Mets Melanoma and Use of AMT (PET) at Baseline as Imaging Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089606	Nicht E1
(130)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092453	Nicht E2
(131)	NCT03095352	A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab, an Anti-PD (Programmed Cell Death)-1 Antibody, in Combination With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095352	Nicht E1
(132)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901	Nicht E1
(133)	NCT03121352	Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121352	Nicht E1
(134)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131908	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(135)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675	Nicht E1
(136)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht E1
(137)	NCT03139851	Evaluation of Pembrolizumab in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139851	Nicht E1
(138)	NCT03140137	Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137	Nicht E1
(139)	NCT03145961	A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145961	Nicht E1
(140)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149029	Nicht E1
(141)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158935	Nicht E1
(142)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161431	Nicht E1
(143)	NCT03184558	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With TNBC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184558	Nicht E1
(144)	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers in Early ER/PR Negative Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197389	Nicht E1
(145)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197636	Nicht E1
(146)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200847	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(147)	NCT03222856	Ph II Study of Pembrolizumab & Eribulin in Patients With HR+/HER2- MBC Previously Treated With Anthracyclines & Taxanes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222856	Nicht E1
(148)	NCT03225547	Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225547	Nicht E1
(149)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E1
(150)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E1
(151)	NCT03237572	Focused Ultrasound and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237572	Nicht E1
(152)	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145	Nicht E1
(153)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241927	Nicht E1
(154)	NCT03272334	Her2-BATS and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272334	Nicht E1
(155)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273153	Nicht E1
(156)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276832	Nicht E1
(157)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E1
(158)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278665	Nicht E1
(159)	NCT03289819	Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC. ClinicalTrials.gov.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289819	
(160)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636	Nicht E1
(161)	NCT03310957	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310957	Nicht E1
(162)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311308	Nicht E1
(163)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542	Nicht E1
(164)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313206	Nicht E1
(165)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325101	Nicht E1
(166)	NCT03328026	Combination Study of SV-BR-1-GM in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328026	Nicht E1
(167)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143	Nicht E1
(168)	NCT03347617	Ferumoxytol MRI in Assessing Response to Pembrolizumab in Patients With Brain Tumors From Melanoma and Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347617	Nicht E1
(169)	NCT03348891	TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891	Nicht E1
(170)	NCT03356470	Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470	Nicht E1
(171)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	
(172)	NCT03362060	PVX-410 Vaccine Plus Pembrolizumab in HLA-A2+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362060	Nicht E1
(173)	NCT03366844	Breast Cancer Study of Preoperative Pembrolizumab + Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366844	Nicht E1
(174)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384836	Nicht E1
(175)	NCT03393845	Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393845	Nicht E1
(176)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and PD-1/CTLA4 Blockade in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396952	Nicht E1
(177)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407170	Nicht E1
(178)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448666	Nicht E1
(179)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E1
(180)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476174	Nicht E1
(181)	NCT03492918	Pembrolizumab in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATted Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequeNcing (‚MUTATION2'). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492918	Nicht E1
(182)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E1
(183)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901	
(184)	NCT03515798	Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515798	Nicht E1
(185)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534635	Nicht E1
(186)	NCT03538314	Phase I of UV1 Vaccine With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538314	Nicht E2
(187)	NCT03553836	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553836	Nicht E1
(188)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729	Nicht E1
(189)	NCT03567720	Intratumoral Tavo and Pembro in Patients With Inoperable Locally Advanced or Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567720	Nicht E1
(190)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E1
(191)	NCT03591276	Phase 1b Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Pembrolizumab in Endocrine-resistant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591276	Nicht E1
(192)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595683	Nicht E1
(193)	NCT03599453	Chemokine Modulation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599453	Nicht E1
(194)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611868	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(195)	NCT03620019	Denosumab + Pembrolizumab in Patients With Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620019	Nicht E1
(196)	NCT03632941	A Study to Evaluate Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632941	Nicht E1
(197)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E1
(198)	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639948	Nicht E1
(199)	NCT03644589	Effect of Pembrolizumab and Cisplatin on Metastatic, Locally Recurrent or Inoperable Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644589	Nicht E1
(200)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E1
(201)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665597	Nicht E1
(202)	NCT03666325	Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666325	Nicht E1
(203)	NCT03684785	Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785	Nicht E1
(204)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014	Nicht E1
(205)	NCT03698019	Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High-Risk Melanoma Before and After Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698019	Nicht E1
(206)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(207)	NCT03720431	TTAC-0001 and Pembrolizumab Phase Ib Combination Trial in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720431	Nicht E1
(208)	NCT03725059	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725059	Nicht E1
(209)	NCT03732391	Phase 2 Study of Pembrolizumab+Carboplatin in Breast Related Cancer Antigens-related Metastatic Breast Cancer (PEMBRACA). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732391	Nicht E1
(210)	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120	Nicht E1
(211)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757689	Nicht E1
(212)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765229	Nicht E1
(213)	NCT03772899	Fecal Microbial Transplantation in Combination With Immunotherapy in Melanoma Patients (MIMic). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772899	Nicht E1
(214)	NCT03773744	Trial of MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773744	Nicht E1
(215)	NCT03776136	Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Advanced Melanoma in Anti-Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/L1)-Exposed Participants (MK-7902-004/E7080-G000-225/LEAP-004). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776136	Nicht E1
ICTRP			
(216)	ACTRN12616001064493	A Phase I Stereotactic Radiotherapy dose escalation study with Immune pathway activation for metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001064493	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(217)	ACTRN12616001637437	Phase I Study of Complete Freund's Adjuvant (CFA) in Patients with Refractory and Relapsed Solid Tumours. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001637437	Nicht E1
(218)	ACTRN12617001621303	Novel Triple Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303	Nicht E1
(219)	DRKS00014063	Case register study to capture the efficacy of Ipilimumab and other therapies after treatment with Nivolumab or Pembrolizumab in Ipilimumab naive patients with stage IV or non-resectable stage III metastatic melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014063	Nicht E1
(220)	EUCTR2012-003030-17-ES	Estudio del fármaco MK-3475 frente a la quimioterapia de uso común para el tratamiento del melanoma avanzado (cáncer de piel que se ha extendido a otras partes del cuerpo). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003030-17-ES	Nicht E1
(221)	EUCTR2012-004907-10-GB	MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB	Nicht E1
(222)	EUCTR2014-000185-22-SE	MK 3475 With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000185-22-SE	Nicht E1
(223)	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E1
(224)	EUCTR2014-004065-25-GB	A Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in the treatment of advanced Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004065-25-GB	Nicht E1
(225)	EUCTR2015-003120-31-NL	Study in which melanoma patients are treated with pembrolizumab combined with dabrafenib and trametinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003120-31-NL	Nicht E1
(226)	EUCTR2015-003153-18-DE	A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003153-18-DE	
(227)	EUCTR2015-004991-31-SE	Phase 3 Study of Epacadostat and Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004991-31-SE	Nicht E1
(228)	EUCTR2016-004461-47-DE	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and Head and Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004461-47-DE	Nicht E1
(229)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E1
(230)	EUCTR2017-001050-33-DE	Eine offene, multizentrische Phase Ib/II Studie mit 4SC-202 in Kombination mit Pembrolizumab bei Patienten mit einem Melanom der Haut im nicht-resezierbaren Stadium III oder metastasierten Stadium IV, primär refraktär oder ohne Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1 Antikörper. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001050-33-DE	Nicht E1
(231)	EUCTR2017-002435-42-GB	DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002435-42-GB	Nicht E1
(232)	EUCTR2018-000875-34-DK	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000875-34-DK	Nicht E1
(233)	EUCTR2018-002518-10-SE	Phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma in anti-PD-1/L1-exposed participants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002518-10-SE	Nicht E1
(234)	EUCTR2018-003616-49-FI	The effect and influence of seasonal prophylactic influenza vaccination to the immunesystem in patients receiving PD-1 melanoma treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003616-49-FI	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(235)	JPRN-UMIN000026925	Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925	Nicht E1
(236)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E6
(237)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827	Nicht E1
(238)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789827	Nicht E1
(239)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	Nicht E1
(240)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993719	Nicht E1
(241)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E1
(242)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520	Nicht E1
(243)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123	Nicht E1
(244)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		Including Ipilimumab (MK-3475-030). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083484	
(245)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht E1
(246)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685	Nicht E1
(247)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112032	Nicht E1
(248)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130466	Nicht E1
(249)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E1
(250)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180061	Nicht E1
(251)	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959	Nicht E1
(252)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306850	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(253)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771	Nicht E1
(254)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332668	Nicht E1
(255)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339324	Nicht E1
(256)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E1
(257)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359851	Nicht E1
(258)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E1
(259)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171	Nicht E1
(260)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E1
(261)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02434354	Nicht E1
(262)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019].	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	
(263)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E1
(264)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E1
(265)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493361	Nicht E1
(266)	NCT02500576	Study of MK-3475 in Conjunction With Lymphodepletion, TIL, and High or Low Dose Interleukin-2 (IL-2) in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500576	Nicht E1
(267)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153	Nicht E3
(268)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02515227	Nicht E1
(269)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521870	Nicht E1
(270)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557321	Nicht E1
(271)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565992	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(272)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574533	Nicht E1
(273)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E1
(274)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591654	Nicht E1
(275)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E1
(276)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02617849	Nicht E1
(277)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621021	Nicht E1
(278)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369	Nicht E1
(279)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644967	Nicht E1
(280)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E1
(281)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	
(282)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663258	Nicht E1
(283)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02676869	Nicht E1
(284)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680184	Nicht E1
(285)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht E1
(286)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697630	Nicht E1
(287)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706353	Nicht E1
(288)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716077	Nicht E1
(289)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719015	Nicht E1
(290)	NCT02740920	Assessment of Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography (CT) Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740920	
(291)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743819	Nicht E1
(292)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744209	Nicht E1
(293)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748564	Nicht E1
(294)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epacadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752074	Nicht E1
(295)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E1
(296)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775851	Nicht E1
(297)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791594	Nicht E1
(298)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02812693	Nicht E1
(299)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02816021	Nicht E1
(300)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818023	
(301)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821000	Nicht E1
(302)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823405	Nicht E1
(303)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht E2
(304)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858921	Nicht E1
(305)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02872259	Nicht E1
(306)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875132	Nicht E1
(307)	NCT02902042	Open Label, Multicentre Study of Encorafenib + Binimetinib + PD (Programmed Cell Death Protein) -1 Antibody Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902042	Nicht E1
(308)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909348	Nicht E1
(309)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965716	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(310)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981303	Nicht E1
(311)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990416	Nicht E1
(312)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003676	Nicht E1
(313)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021460	Nicht E1
(314)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht E1
(315)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070392	Nicht E1
(316)	NCT03084640	Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084640	Nicht E1
(317)	NCT03089606	Pembrolizumab TX-naive Distant Mets Melanoma and Use of AMT (PET) at Baseline as Imaging Biomarker. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089606	Nicht E1
(318)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092453	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(319)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901	Nicht E1
(320)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131908	Nicht E1
(321)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132675	Nicht E1
(322)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889	Nicht E1
(323)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149029	Nicht E1
(324)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158935	Nicht E1
(325)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161431	Nicht E1
(326)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197636	Nicht E1
(327)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200847	Nicht E2
(328)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	
(329)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E1
(330)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241927	Nicht E1
(331)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273153	Nicht E1
(332)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276832	Nicht E1
(333)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278665	Nicht E1
(334)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636	Nicht E1
(335)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311308	Nicht E1
(336)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311542	Nicht E1
(337)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313206	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(338)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325101	Nicht E1
(339)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341143	Nicht E1
(340)	NCT03347617	Ferumoxytol MRI in Assessing Response to Pembrolizumab in Patients With Brain Tumors From Melanoma and Glioblastoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03347617	Nicht E1
(341)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384836	Nicht E1
(342)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and PD-1/CTLA4 Blockade in Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396952	Nicht E1
(343)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407170	Nicht E1
(344)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448666	Nicht E1
(345)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E1
(346)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476174	Nicht E1
(347)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(348)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901	Nicht E1
(349)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534635	Nicht E1
(350)	NCT03538314	Phase I of UV1 Vaccine With Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538314	Nicht E2
(351)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729	Nicht E1
(352)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E1
(353)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595683	Nicht E1
(354)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611868	Nicht E1
(355)	NCT03620019	Denosumab + Pembrolizumab in Patients With Stage IV Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620019	Nicht E1
(356)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E1
(357)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	
(358)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665597	Nicht E1
(359)	NCT03684785	Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785	Nicht E1
(360)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	Nicht E1
(361)	NCT03698019	Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High-Risk Melanoma Before and After Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03698019	Nicht E1
(362)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205	Nicht E1
(363)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757689	Nicht E1
(364)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765229	Nicht E1
(365)	NCT03773744	Trial of MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773744	Nicht E1
(366)	NTR7502	Safe Stop Onderzoek: het eerder staken van nivolumab of pembrolizumab bij patiënten met gevorderd melanoom die goed reageren op deze behandeling. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7502	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
EU-CTR			
(367)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1
(368)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
(369)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22	Nicht E1
(370)	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). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E1
(371)	2014-004065-25	Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004065-25	Nicht E1
(372)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E1
(373)	2015-000417-44	A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	Nicht E1
(374)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55	Nicht E1
(375)	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-	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31	
(376)	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 U.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	Nicht E1
(377)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004991-31	Nicht E1
(378)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	Nicht E1
(379)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E1
(380)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E1
(381)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18	Nicht E1
(382)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47	Nicht E1
(383)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	
(384)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	Nicht E1
(385)	2017-002435-42	DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	Nicht E1
(386)	2017-002454-36	A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36	Nicht E1
(387)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E1
(388)	2018-000669-35	Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected Highrisk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000669-35	Nicht E1
(389)	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	Nicht E1
(390)	2018-002518-10	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced Melanoma Previousl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10	Nicht E1
(391)	2018-003616-49	The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients‘ immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
PharmNet.Bund			
(392)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(393)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(394)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(395)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(396)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(397)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(398)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(399)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(400)	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: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(401)	2018-000669-35	Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected Highrisk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 10.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

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 4-85 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 4.3.3.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P054V01MK3475

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit einer postoperativen und adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo bei Hochrisikopatienten mit einer vollständigen Resektion des Melanoms im Stadium IIIA (> 1 mm Metastasen), IIIB und IIIC sind: • Rezidivfreies Überleben (RFS) • RFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression Hypothesen: • Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung der Zeit bis zum ersten Rezidiv (lokales Rezidiv, regionales Rezidiv oder Fernmetastasen) oder Tod führen. • Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer positiven PD-L1-Expression zu einer Verlängerung der Zeit bis zum ersten Rezidiv (lokales Rezidiv, regionales Rezidiv oder Fernmetastasen) oder Tod führen. **Sekundäre Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer postoperativen und adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo bei Hochrisikopatienten mit einer vollständigen Resektion des Melanoms im Stadium IIIA (> 1 mm Metastasen), IIIB und IIIC sind: • Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) • DMFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression • Gesamtüberleben • Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression • Unerwünschte Ereignisse • Pharmakokinetik Hypothesen: • Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Fernmetastase oder Tod führen. • Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer positiven PD-L1-Expression zu einer

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Verlängerung der Zeit bis zur ersten Fernmetastase oder Tod führen.
• Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen.
• Die Verabreichung von Pembrolizumab wird im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer positiven PD-L1-Expression zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen.

Explorative Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit einer postoperativen und adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo bei Hochrisikopatienten mit einer vollständigen Resektion des Melanoms im Stadium IIIA (> 1 mm Metastasen), IIIB und IIIC sind:
• Patientenberichtete Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30-Fragebogen
• Patientenberichtete Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EQ-5D-3L-Fragebogen
• Beurteilung von prädiktiven Biomarkern für Behandlungsunterschiede
• Fortschreiten der Krebserkrankung nach Rezidiv oder erneutes Rezidiv (PRFS2)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Methoden</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Studiendesign</td><td></td></tr>
<tr><td>3a</td><td>Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis</td><td>Randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde, Phase-III-Studie
Erwachsene Hochrisikopatienten mit einer vollständigen Resektion des Melanoms im Stadium IIIA (> 1 mm Metastasen), IIIB und IIIC wurden im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert:
• Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen
• Placebo alle drei Wochen

Die Studie bestand aus zwei Teilen:
Teil I: Adjuvante Therapie: Verabreichung von Pembrolizumab oder Placebo alle drei Wochen über 18 Verabreichungen (ca. 1 Jahr) oder bis zum Wiederauftreten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität
Teil II: Verabreichung von Pembrolizumab alle drei Wochen bis zu 2 Jahre oder bis zur Progression</td></tr>
<tr><td>3b</td><td>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</td><td>Übersicht der Änderungen und Protokollversionen:
<table>
<tr><th rowspan="2">Protokoll-version</th><th rowspan="2">Datum der EORTC PRC Zustimmung / Benachrichtigung</th><th rowspan="2">Finale Protokollversion genehmigt durch den Sponsor</th><th colspan="2">Amendment Referenz</th></tr>
<tr><th>N</th><th>Klassifikation</th></tr>
<tr><td>1.0</td><td>17.12.2014</td><td>MK-3475-054-00</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2.0</td><td>19.05.2015</td><td>n/a</td><td>1</td><td>Wissenschaftlich</td></tr>
<tr><td>2.1</td><td>12.05.2015</td><td>n/a</td><td>4</td><td>Administrativ</td></tr>
<tr><td>3.0</td><td>07.06.2015</td><td>MK-3475-054-01</td><td>5</td><td>Wissenschaftlich</td></tr>
<tr><td>4.0</td><td>21.01.2017</td><td>n/a</td><td>8</td><td>Wissenschaftlich</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>5.0</td><td>28.03.2017</td><td>n/a</td><td>9</td><td>Wissenschaftlich</td></tr>
<tr><td>6.0</td><td>02.10.2017</td><td>MK-3475-054-02</td><td>12</td><td>Wissenschaftlich</td></tr>
<tr><td>7.0</td><td>28.02.2018</td><td>MK-3475-054-03</td><td>13</td><td>Wissenschaftlich</td></tr>
</table>
Wichtigste Änderungen MK-3475-054-01:

Die Analyse von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) wurde als sekundäres Zielkriterium hinzugefügt
PRFS2 wurde als exploratives Zielkriterium hinzugefügt
Die Möglichkeit der Weiterbehandlung von Patienten im Pembrolizumab-Arm mit dokumentiertem Rezidiv > 6 Monate nach Beendigung der einjährigen adjuvanten Therapie wurde hinzugefügt (inklusive Voraussetzungen und Durchführung)
Bis zu 2,5 % Patienten können zusätzlich in die Studie aufgenommen werden um den Verlust durch nicht geeignete Patienten und vorzeitigen Widerruf der Einwilligungserklärung auszugleichen
Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung und akute interstitielle Pneumonitis von Grad ≥ 2 wurden zu den ECI (Events of Clinical Interest) hinzugefügt

Wichtigste Änderungen MK-3475-054-02:

Die wichtigsten Einschlusskriterien, die zuvor für Teil I festgelegt wurden, bleiben für Teil II bestehen, mit Ausnahme der folgenden:

Die Strahlentherapie ist als Palliativtherapie (Behandlung von Schmerzen etc.) nach Absprache mit dem Monitor erlaubt, aber nicht als adjuvante Behandlung vor oder während Teil II.
Das späteste Datum der radiologischen Untersuchung soll innerhalb von 4 Wochen (+/- 7 Tage) vor der ersten Dosis liegen.
Alle Laboruntersuchungen der Einschlusskriterien sollen innerhalb von 14 Tagen (+/- 3 Tage) vor der ersten Dosis durchgeführt werden.
Alle anderen Bewertungen (körperliche Untersuchung etc.) sind innerhalb von 14 Tagen (+/- 3 Tage) vor der ersten Dosis durchzuführen.
Patienten, die in Teil II der Studie (Therapiewechsel oder Weiterbehandlung) aufgenommen wurden, sollen keine andere antineoplastische oder adjuvante Therapie erhalten.

Weitere Voraussetzungen für einen Therapiewechsel oder die Weiterbehandlung: Patienten, die nach dem ersten Rezidiv ein zweites Rezidiv oder Progression vor Beginn von Teil II hatten, sind nicht für Teil II geeignet.
Es wird eine Zwischenanalyse nach ca. 330 RFS-Ereignissen durchgeführt um zu beurteilen, ob eine Behandlung mit Pembrolizumab hinsichtlich der Verbesserung des RFS im Vergleich zu Placebo überlegen ist.

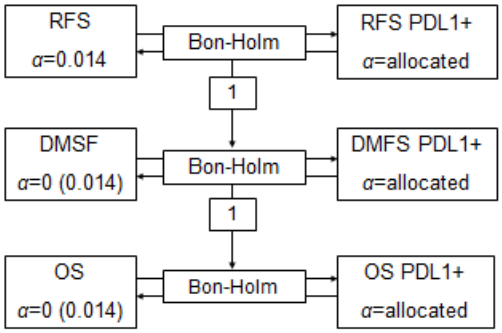
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wichtigste Änderungen MK-3475-054-03: • Die Behandlung in Teil II wird bis zu 1 Jahr (lokales Rezidiv) oder 2 Jahre durchgeführt, es sei denn es liegt ein Abbruchkriterium vor • Einschlusskriterium adäquate Organfunktion für Patienten welche an Teil II teilnehmen: - Gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min für Personen mit Kreatininlevel > 1,5 × ULN • Operation, Biopsie und/oder Strahlentherapie (palliativ oder adjuvant) sind vor Teil II erlaubt. Die Strahlentherapie muss vor der ersten Dosis abgeschlossen sein und es ist eine vollständige Wundheilung vor der ersten Dosis erforderlich.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Zusammenfassung der wichtigsten Ein-/Ausschlusskriterien. **Einschlusskriterien:** 1) Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung. 2) Alter ≥ 18 Jahre. 3) Vollständige Resektion des Melanoms im Stadium III (AJCC R0) mit histologisch bestätigtem kutanen Melanom mit Lymphknotenmetastasen, klassifiziert als Stadium IIIA (> 1 mm Lymphknotenmetastasen), jedes Stadium IIIB oder IIIC. Keine früheren oder aktuellen In-transit- oder Satellitenmetastasen. 4) Tumorprobe zur Bestimmung der PD-L1-Expression. 5) Die Resektion der Stadium III-Lymphknoten muss vollständig und entsprechend den im Protokoll beschriebenen Kriterien für einen adäquat durchgeführten chirurgischen Eingriff erfolgt sein. 6) Dokumentierter postoperativer Krankheitszustand durch Brust-/Abdomen-/Becken-CT und/oder MRT mit Hals-CT und/oder MRT für Kopf und Hals, sowie klinische Untersuchung nach der Einwilligungserklärung und vor der Studienteilnahme 7) Die Strahlentherapie nach der Lymphknoten-Dissektion muss innerhalb von 13 Wochen nach der Operation und vor Behandlungsbeginn abgeschlossen sein. 8) ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. 9) Zeitraum zwischen Operation und erster Studienmedikation ≤ 13 Wochen. 10) Adäquate Organfunktion definiert als: • Hämatologische Parameter: - Absolute Neutrophilenzahl: ≥ 1.500/mcL - Thrombozyten ≥ 100.000/mcL - Hämoglobin ≥ 9 g/dL oder 5,6 mmol/L • Nierenparameter: - Kreatinin ≤ 1,5 × Obergrenze des Normalwertes (ULN) oder - Gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min für Personen mit Kreatininlevels > 1,5 × ULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Leberparameter: - Gesamtbilirubin ≤ 1,5 × ULN oder - Direktes Bilirubin ≤ ULN für Personen mit Gesamtbilirubin > 1,5 ULN - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): ≤ 2,5 × ULN • Gerinnungsparameter: - Prothrombinzeit (PT)/International Normalized Ratio (INR ≤ 1,5 × ULN es sei denn, der Patient erhält eine Antikoagulanzientherapie, solange PT oder PTT im therapeutischen Bereich liegen - Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ≤ 1,5 × ULN es sei denn, der Patient erhält eine Antikoagulanzientherapie, solange PT oder PTT im therapeutischen Bereich liegen **Ausschlusskriterien:** 1) Mukosales oder okuläres Melanom. 2) Aktive Erkrankung einschließlich lokoregionales Rezidiv, Fernmetastasen oder klinischer Nachweis von Hirnmetastasen. 3) Vorherige Therapie für ein Melanom außer Operation der primären Melanomläsionen; Patienten, welche vor Studienbeginn Interferon für dicke primäre Melanome ohne Nachweis einer Lymphknotenbeteiligung erhalten haben, waren geeignet. 4) Vorgeschichte einer anderen Malignität oder einer gleichzeitig bestehenden Malignität. Ausgenommen sind Patienten, die seit 5 Jahren krankheitsfrei waren, Patienten mit einer Vorgeschichte eines vollständig resezierten Nicht-Melanom-Hautkrebses oder Patienten mit erfolgreicher Behandlung eines in situ Karzinoms. 5) Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderte (z. B. krankheitsmodifizierende Mittel, Kortikosteroide oder immunsuppressive Medikamente). 6) Diagnose einer Immunschwäche, systemische Steroidtherapie oder eine andere Form von immunsuppressiver Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. 7) Vorbehandlung mit einem monoklonalen CTLA4-, PD-1-, PD-L1- oder PD-L2-Antikörper.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	134 Studienzentren in 23 Ländern: Australien (11), Österreich (2), Belgien (3), Kanada (3), Dänemark (3), Finnland (2), Frankreich (20), Deutschland (16), Israel (4), Italien (8), Japan (6), Niederlande (7), Neuseeland (4), Norwegen (2), Polen (2), Portugal (3), Russland (3), Serbien (2), Spanien (2), Schweden (1), Schweiz (3), Vereinigtes Königreich (10), Vereinigte Staaten (7)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionsarm** Teil I: • Pembrolizumab 200 mg intravenös alle drei Wochen über 12 Monate Teil II: • Pembrolizumab 200 mg intravenös alle drei Wochen über 24 Monate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teil I: Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Wiederauftreten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Teil II: Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. **Kontrollarm** Teil I: • Placebo intravenös alle drei Wochen über 12 Monate Teil II: • Möglichkeit des Wechsels in den Interventionsarm Teil I: Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Wiederauftreten (Teil I)/Fortschreiten der Krebserkrankung (Teil II), Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.
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	**Primäre Zielkriterien:** • RFS • RFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression **Sekundäre Zielkriterien:** • DMFS • DMFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression • OS • Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression • Unerwünschte Ereignisse • Pharmakokinetik • Analyse von ADA **Explorative Zielkriterien:** • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30-Fragebogen • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EQ-5D-3L-Fragebogen • Beurteilung von prädiktiven Biomarkern für Behandlungsunterschiede • PRFS2
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Finale Protokollversion MK-3475-054-01: • Die Analyse von ADA wurde als sekundäres Zielkriterium

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>Studienbeginn, mit Begründung</td><td>hinzugefügt.
• PRFS2 wurde als exploratives Zielkriterium hinzugefügt.
• Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung und akute interstitielle Pneumonitis vom Grad ≥ 2 wurden zu den ECI hinzugefügt.</td></tr>
<tr><td>7</td><td>Fallzahl</td><td></td></tr>
<tr><td>7a</td><td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td><td>Insgesamt wurden 900 geeignete Patienten im Verhältnis von 1:1 in eine von zwei Behandlungsgruppen (ca. 450 je Gruppe) randomisiert.
Für die finale Analyse des DMFS ist das Eintreten von 423 Ereignissen (Fernmetastase oder Tod) erforderlich.
Für die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist das Eintreten von 380 Ereignissen (Tod) erforderlich.
Es wird ein "grafischer Ansatz" zum Testen der Hypothesen, des Behandlungsunterschiedes zwischen Pembrolizumab und Placebo hinsichtlich RFS, RFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression, DMFS, DMFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression, Gesamtüberleben und Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression, angewendet.
<table>
<tr><th>Endpunkt</th><th>HR</th><th>Einseitiges Signifikanz-niveau α %*</th><th>Power %</th></tr>
<tr><td>RFS in der Gesamtpopulation</td><td>0,7</td><td>2,5 (1,4)</td><td>95 (92)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">RFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression (falls 205/409 Ereignisse in der Subgruppe)</td><td>0,55</td><td>2,5 (1,54)</td><td>99 (98)</td></tr>
<tr><td>0,60</td><td>2,5 (1,54)</td><td>95 (93)</td></tr>
<tr><td>DMFS in der Gesamtpopulation</td><td>0,725</td><td>2,5 (1,4)</td><td>91 (87)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">DMFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression (falls 212/423 Ereignisse in der Subgruppe)</td><td>0,55</td><td>2,5 (1,54)</td><td>99 (99)</td></tr>
<tr><td>0,60</td><td>2,5 (1,54)</td><td>99 (94)</td></tr>
<tr><td>OS in der Gesamtpopulation</td><td>0,75</td><td>2,5 (1,54)</td><td>80 (73)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">OS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression (falls 190/380 Ereignisse in der Subgruppe)</td><td>0,65</td><td>2,5 (1,54)</td><td>84 (79)</td></tr>
<tr><td>0,7</td><td>2,5 (1,54)</td><td>69 (62)</td></tr>
<tr><td colspan="4">* Gemäß der Multiplizitätsstrategie (Bonferroni-Holm) wird die Hypothese der Gesamtpopulation mit α = 1,4 % getestet. Die Hypothese für die Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression wird mit dem jeweiligen α getestet (α in der Klammer). Falls die Hypothese für die Subgruppe abgelehnt wird, dann wird die Hypothese für die Gesamtpopulation mit α = 2,5 % getestet. Ebenso wird die Hypothese für die Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression zunächst mit zugehörigem α (α in Klammer) getestet. Falls die Hypothese für die Gesamtpopulation mit α = 1,4 % abgelehnt wird (α in der Klammer), dann wird die Hypothese für die Subgruppe mit α = 2,5 % getestet.</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das initial zugeteilte α zu RFS, DMFS undGesamtüberleben beträgt 0,025, 0 und 0. Dies bedeutet, dass RFS, DMFS und Gesamtüberleben sequentiell getestet werden. Beide Hypothesen (für die Gesamtpopulation und für die Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression) müssen abgelehnt werden damit der nächste Endpunkt getestet wird. Für jeden Endpunkt wurde die α-Zuordnung wie folgt bestimmt. Für die Gesamtpopulation war das einseitige α = 0,014. Für die Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression wurde das zugeordnete α als Funktion des Ereignisverhältnisses (Anzahl der beobachteten Ereignisse in der Subgruppe/Gesamtzahl der beobachteten Ereignisse) nach der Methode von Spiessens und Debois berechnet. Dieser "grafische Ansatz" garantiert insgesamt ein einseitiges Signifikanzniveau von α = 0,025 für die Studie. Für andere sekundäre Analysen wird keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen.  Bretz, F., Maurer, W., Brannath, W. and Posch, M. (2009), A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Statist Med* 2009, 28: 586–604. Spiessens and Debois. Adjusted significance levels for subgroup analysis in clinical trials. *Cont Clin Trials* 2010; 31: 647–656.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse war geplant, um zu beurteilen, ob eine Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verbesserung des RFS überlegen ist. Die Zwischenanalyse war nach ca. 330 RFS-Ereignissen geplant und basiert auf der primären Wirksamkeitsanalyse der ITT-Population. Die Stoppgrenzen für die Zwischenanalyse basieren auf der α-Spending-Funktion nach O'Brien-Fleming. Im Falle der Überlegenheit für Pembrolizumab gegenüber Placebo gelten die Ergebnisse der Zwischenanalyse als die finale RFS-Analyse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein Interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach AJCC Stadieneinteilung (IIIA [(> 1 mm Metastasen] vs. IIIB vs. IIIC [1 – 3 Lymphknoten] vs. IIIC [> 4 Lymphknoten]) und geografischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. Australien vs. Andere).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Die Patienten wurden zufällig dem Pembrolizumab-Arm oder dem Kontrollarm zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	zugeordnet. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels IVRS durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen:** <u>ITT-Population:</u> Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der im Zuge der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Safety-Population Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT (All subjects as treated)-Population ausgewertet. Die Analyse erfolgte entsprechend der erhaltenen Behandlung. **Primäre Wirksamkeitszielkriterien:** • RFS (anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt) • RFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression (anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt) **Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:** • DMFS (anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt) • DMFS in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression • Gesamtüberleben • Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten mit positiver PD-L1-Expression **Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitszielkriterien:** • Analysepopulation ITT-Population • Der Behandlungsunterschied wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test (IIIA [(> 1 mm Metastasen] vs. IIIB vs. IIIC [1 – 3 Lymphknoten] vs. IIIC [> 4 Lymphknoten]) mit zweiseitigem Signifikanzniveau untersucht. Die Kaplan-Meier-Methode wurde benutzt um das mediane Gesamtüberleben in jedem Behandlungsarm zu beurteilen und Überlebenskurven zu erstellen. • Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell (IIIA [(> 1 mm Metastasen] vs. IIIB vs. IIIC [1 – 3 Lymphknoten] vs. IIIC [> 4 Lymphknoten]), Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt **Weiteres sekundäres Zielkriterium:** • Pharmakokinetik **Explorative Wirksamkeitszielkriterien**: • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30-Fragebogen • Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EQ-5D-3L-Fragebogen • Beurteilung von prädiktiven Biomarkern für Behandlungsunterschiede • PRFS2 (anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt) **Sicherheitszielkriterien:** • Unerwünschte Ereignisse kodiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.1); Schweregrad nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Adverse Events (NCI CTCAE version 4.03)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für RFS wurden folgende Subgruppen analysiert: • Geschlecht • Alter • Region • PD-L1-Expression • BRAF-Mutationsstatus • Tumordicke nach Breslow • Stadieneinteilung nach AJCC 2010 • Anzahl der betroffenen Lymphknoten • Art der betroffenen Lymphknoten • Ulzeration **Sensitivitätsanalysen:** <u>Per Protokoll-Analyse-Population:</u> Analyse basierend auf allen Patienten der ITT-Population, welche geeignet sind. <u>Sensitivitätsanalyse für RFS:</u> Situation 1: kein Rezidiv und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert • Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung • Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung • Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung Situation 2: kein Rezidiv und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert • Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung • Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor der neuen Antikrebsbehandlung • Sensitivitätsanalyse 2: Rezidiv zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung Situation 3: Rezidiv oder Tod, dokumentiert nach ≤ 1 verpasster Krankheitsbewertung • Primäre Analyse: Rezidiv oder Tod zum Zeitpunkt der dokumentierten Rezidiv oder Tod • Sensitivitätsanalyse 1: Rezidiv oder Tod zum Zeitpunkt der dokumentierten Rezidiv oder Tod • Sensitivitätsanalyse 2: Rezidiv oder Tod zum Zeitpunkt der dokumentierten Rezidiv oder Tod Situation 4: Rezidiv oder Tod, dokumentiert nach ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen • Primäre Analyse: Rezidiv oder Tod zum Zeitpunkt der dokumentierten Rezidiv oder Tod • Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sensitivitätsanalyse 2: Rezidiv oder Tod zum Zeitpunkt der dokumentierten Rezidiv oder Tod **Adjustierte Analysen** Für die Wirksamkeitsendpunkte RFS, DMFS und Gesamtüberleben werden mögliche prognostische Faktoren (PD-L1-Expression, Variablen, die für die AJCC-Stadieneinteilung relevant sind, z. B. Anzahl der betroffenen Lymphknoten, Tumordicke nach Breslow, BRAF-Mutationsstatus, Geschlecht, Alter und evtl. weitere Variablen) untersucht. Im Fall einer deutlichen Verletzung der Proportional-Hazard-Annahme wird der prognostische Faktor bei der Adjustierung berücksichtigt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Interventionsarm** a) 514 b) 509 c) 514 **Kontrollarm** a) 505 b) 502 c) 505
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 66.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme	Die Studie wurde am 22.06.2015 initiiert, die geplante Studiendauer war 36 Monate.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ADA: Anti-Drug-Antikörper; AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALT: Alanin-Aminotransferase; (a)PTT: (Aktivierte) Partielle Thromboplastinzeit; ASaT: All subjects as treated; AST: Aspartat-Aminotransferase; BRAF Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf; CTLA4: Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4; CT: Computertomographie; DMFS: Fernmetastasenfreies Überleben; dL: Deziliter; ECI: Events of Clinical Interest; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: Kernfragebogen der Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items der European Organization for Research and Cancer; EQ-5D-3L: EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen; g: Gramm; INR: International Normalized Ratio; ITT: Intention To Treat; IVRS: Interaktives Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; mcL: Mikroliter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; mm: Millimeter; mMol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death Ligand 2; PRFS2: Fortschreiten der Krebserkrankung nach Rezidiv oder erneutes Rezidiv; PT: Prothrombinzeit; RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; RFS: Rezidivfreies Überleben; ULN: Obergrenze des Normalwertes

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

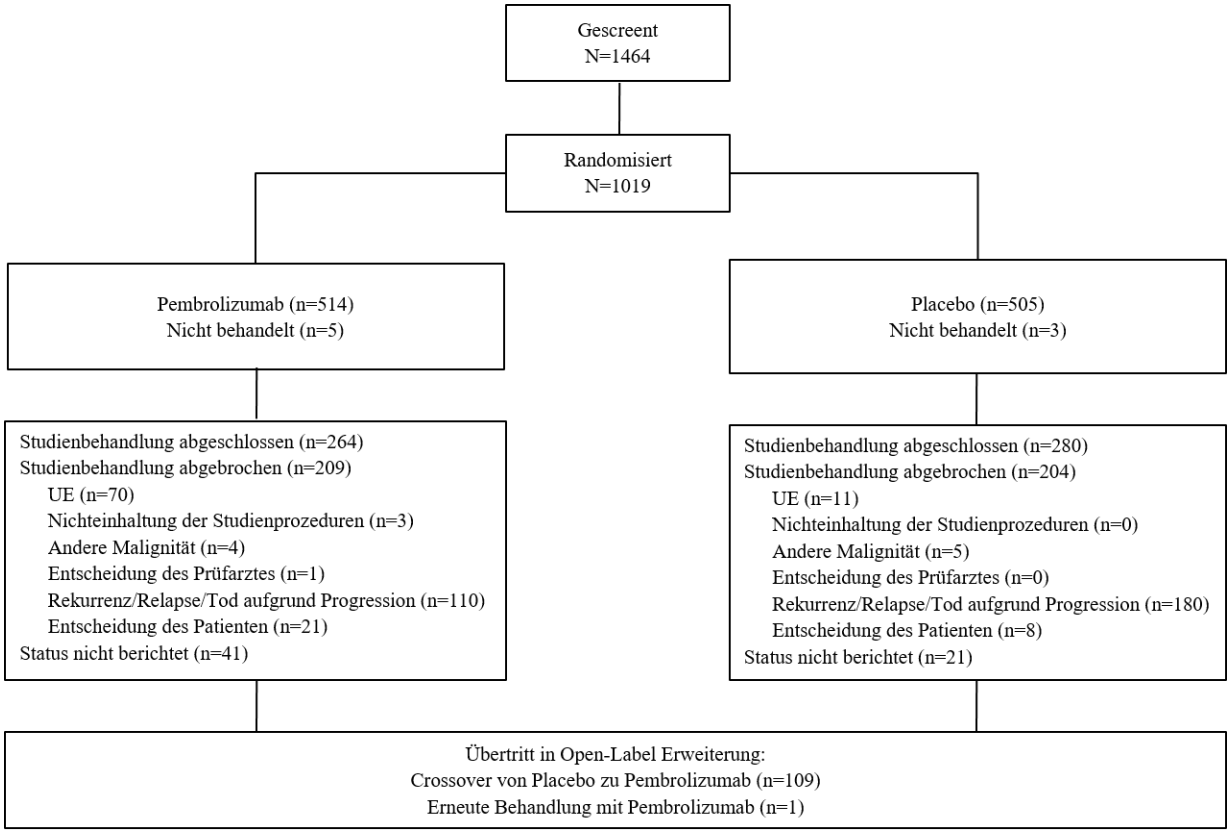


Abbildung 66: Flow-Chart für die Studie P054V01MK3475

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 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P054V01MK3475

Studie: P054V01MK3475

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY REPORT P054V01MK3475	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Rezidivfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgetherapie in der Regel erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert wird erfolgte die Auswertung dieses Endpunkts größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 054 eine Entblindung stattfand sobald ein Rezidiv auftrat.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Die Rücklaufquoten betrugen beim EORTC QLQ C30 bis Woche 24 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 24 sank die Rücklaufquote im Placebo Arm unter 70 %. Zu Woche 60 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %.

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:

Aufgrund der Rücklaufquoten kann eine informative Zensierung generell nicht ausgeschlossen werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden, kann eine informative Zensierung generell nicht ausgeschlossen werden, daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Die Rücklaufquoten betrugen bei der EQ-5D VAS bis Woche 24 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 24 sank die Rücklaufquote im Placebo Arm unter 70 %. Zu Woche 60 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %.

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:

Aufgrund der Rücklaufquoten kann eine informative Zensierung generell nicht ausgeschlossen werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden, kann eine informative Zensierung generell nicht ausgeschlossen werden, daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Die Rücklaufquoten betrugen beim EORTC QLQ C30 bis Woche 24 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 24 sank die Rücklaufquote im Placebo Arm unter 70 %. Zu Woche 60 betrugen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %.

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:

Aufgrund der Rücklaufquoten kann eine informative Zensierung generell nicht ausgeschlossen werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden, kann eine informative Zensierung generell nicht ausgeschlossen werden, daher wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE gesamt

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 5)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbruch wegen eines UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE nach Systemorganklasse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunvermittelte UE (AEOSI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

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:

Anhang 4-G: Zusätzliche Inhalte

Detailierte Übersicht der Folgetherapien für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4-87: Detailierte Übersicht der Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 054 (KEYNOTE 054, Datenschnitt 02.05.2018)

	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b]=514	**Placebo** N[b]=505
Patienten mit einer Folgetherapie	93 (18,1)	212 (42,0)
ANTI-CTLA4	30 (5,8)	19 (3,8)
267MGS IPILIMUMAB 2 DOSES	1 (0,2)	0 (0,0)
CYCLE 1: IPILIMUMAB: 96 MG, CYCLE 2: IPILIMUMAB: 92 MG	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILILUMAB 200Q3W	1 (0,2)	0 (0,0)
Ipilimumab	2 (0,4)	1 (0,2)
IPILIMUMAB (3 MG/KG EVERY THREE WEEKS)	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB (BLIND PROTOCOL. DOSE RECEIVED IS UNK. TWO DOSES WERE TESTED (1 OR 3 MG/KG) PER 3 WEEKS)	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB - DOSE UNKNOWN	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 1 MG/KG EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 200 MG (PATIENT BODY SURFACE AREA :1.86M²) EVERY 3 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 200 MG EVERY 3 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 219 MG EVERY 3 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 240MG Q3W	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 270 MG 3 CYCLES	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 3 MG /KG EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 3 MG/KG - 4 CYCLES	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 3 MG/KG EVERY 3 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 3 MG/KG ONCE IN 3 WEEKS 4 CYCLES	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 3 MG/KG Q3W X 4 DOSES	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 309 MG, 3 WEEKLY	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 372 MG EVERY 4 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 3MG/KG	0 (0,0)	2 (0,4)
IPILIMUMAB 3MG/KG 3 WEEKLY (246 MG)	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 3MG/KG EVERY 4 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 3MG/KG KG INTRAVENOUSLY EVERY 3 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 3MG/KG Q3W	1 (0,2)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 3MG/KG Q3WK	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 4 CYCLES AT 395 MGS	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB 5 MG/ML EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 50 MG EVERY 6 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB 68MG IV 3 WEEKLY	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB = 1 MG/KG EVERY 3 WEEKS FOR 4 DOSES	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB, 267 MG, ONCE PER 3 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB, 1 MG/KG(DOSE REDUCED), Q3WEEKS,	0 (0,0)	1 (0,2)

	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b]=514	**Placebo** N[b]=505
AS PART OF IPI+NIVO DUAL AGENT MELANOMA TREATMENT		
IPILIMUMAB, 250 MG, EVERY 3 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB, 250MG ONCE EVERY THREE WEEKS FOR 4 CYCLES, 1ST LINE	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB, 272MG, 1ST LINE, EVERY 3 WEEKS, 4 CYCLES	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB, 300MG IV	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB, 3MG/KG Q21D	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB, 3MG/KG, FIRST LINE, EVERY 3 WEEKS FOR FOUR CYCLES	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB, 3MG/KG, Q3W	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUMAB, EVERY 3 WEEKS 3MG/KG	0 (0,0)	1 (0,2)
IPILIMUMAB, FIRST LINE, 3MG/KG, EVERY 3 WEEKS FOR 4 CYCLES	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILIMUNAB	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILINUMAB 3 MG/KG EVERY 3 WEEKS Q3W	1 (0,2)	0 (0,0)
IPILUMAB, 3 MG/KG, IV	1 (0,2)	0 (0,0)
ANTI-PD-1/ANTI-PD-L1	20 (3,9)	152 (30,1)
ATEZOLIZUMAB DOSE 840MG 4 DOSES IV	1 (0,2)	0 (0,0)
ATEZOLIZUMAB OR PLACEBO 840 MG EVERY 2 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
KEYTRUDA 126MG , EVERY THIRD WEEK	1 (0,2)	0 (0,0)
NIVOLUMAB 240 MG EVERY 2 WEEKS + NIVOLUMAB 1 MG/KG IV EVERY THREE WEEKS FOR 4 DOSE	0 (0,0)	1 (0,2)
NIVOLUMAB 3MG/KG	1 (0,2)	0 (0,0)
NIVOLUMAB 3MG/KG EVERY 14 DAYS	0 (0,0)	1 (0,2)
NIVOLUMAB 3MG/KG EVERY TWO WEEKS	2 (0,4)	0 (0,0)
NIVOLUMAB, 240MG IV EVERY 2 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
NIVOLUMAB, 55MG FOR 30 MINS EVERY 3 WEEKS.	0 (0,0)	1 (0,2)
NIVOLUMAB; IV EVERY 2 WEEKS, SINGLE DOSE UNKNOWN, TOTAL OF 4 DOSES	0 (0,0)	1 (0,2)
OPDIVO 60MG	1 (0,2)	0 (0,0)
Pembrolizumab	1 (0,2)	0 (0,0)
PEMBROLIZUMAB (9 CYCLES) 2MG/KG BODY WEIGHT, FREQUENCY UNKNOWN	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB - KEYTRUDA 220MG	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 130 MG 3 WEEKLY CYCLES	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 140MG EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 150 MG EVERY 3 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
PEMBROLIZUMAB 150 MG IV, Q3W	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 150 MG Q3W	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 170MG 21 DAY CYCLE	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 2 MG/KG, EVERY 3 WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
PEMBROLIZUMAB 200 MG IV EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 200 MG Q 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 200MG EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 200MG IV EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 200MG IV EVERY 3 WEEKS.	1 (0,2)	0 (0,0)
PEMBROLIZUMAB 200MG Q 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)

	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b]=514	**Placebo** N[b]=505
PEMBROLIZUMAB 200MG Q3W	6 (1,2)	124 (24,6)
PEMBROLIZUMAB 2MG/KG CYCLE2 DAY1	1 (0,2)	0 (0,0)
PEMBROLIZUMAB 2MG/KG EVERY 3 WEEKS	1 (0,2)	2 (0,4)
PEMBROLIZUMAB 2MG/KG [225MG] ONCE EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB 2MG/KG, 159,6 MG, EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB I. V. 200 MG Q 3 W	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB, 200MG, EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	3 (0,6)
PEMBROLIZUMAB, 2MG/KG	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB, 2MG/KG IV, Q21DAYS	0 (0,0)	1 (0,2)
PEMBROLIZUMAB, EVERY THREE WEEKS, DOSE UNKNOWN	1 (0,2)	0 (0,0)
PEMBROZILUMAB, 150 MG EVERY 3 WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
BRAF-INHIBITOR	25 (4,9)	26 (5,1)
150 MG BID DABRAFENIB	1 (0,2)	0 (0,0)
150MG/BID DABRAFENIB	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRADENIB (TAFINLAR 150 MG BID	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFANIB 150MG BD	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB (150 MG, TWICE EVERY DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB , 150 MG BID	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 100 MG BID	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 100 MG X2/DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 150 BID	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB 150 MG BID	1 (0,2)	3 (0,6)
DABRAFENIB 150 MG BID ON 15-21/MAR/2016, 75 MG BID ON 28-31//MAR/2016 AND ON 04/APR/2016- 13APR/2016	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 150 MG BID PO	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 150 MG BID, ON 20/11/17 75 MB BID THEN STOPPED ON 10/12/17.	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB 150 MG PO BID	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB 150 MG TWICE A DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 150MG 2/DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 150MG BD	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB 150MG BD ORAL	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 150MG BID	1 (0,2)	1 (0,2)
DABRAFENIB 150MG TWICE DAILY	0 (0,0)	2 (0,4)
DABRAFENIB 150MGS BD	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 2 TIMES PER DAY 150MG	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB 2DD 150MG	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 2X150MG	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB 300 DIE	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 300 MG DAILY	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 300 MG/DIE	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 300MG EVERY DAY	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB 50MG ORALLY TWICE DAILY	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB 75 MG 2-0-2	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB 75 MG BID	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB 75MG, TWO CAPSULES, TWICE A DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFENIB, 300MG/DAY EVERY DAY	0 (0,0)	1 (0,2)

	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b]=514	**Placebo** N[b]=505
DABRAFENIB, 75 MG PO BD	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFENIB: 150MG PO- BID	1 (0,2)	0 (0,0)
DABRAFINIB 150MG PO.BD (REDUCED TO 75MG PO BD ON 15/09/17)	0 (0,0)	1 (0,2)
DABRAFÉNIB 75 MG 2/DAY	0 (0,0)	1 (0,2)
DARBRAFENIB MESILATE, 300MG/DAY, TAFINLAR 6CYCLE	1 (0,2)	0 (0,0)
DEBRAFANIB 75MG BD	0 (0,0)	1 (0,2)
DEBRAFENIB 150MG 2 TIMES PER DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
STARTED AS DABRAFRNIB 150MG BID, THEN REDUED TO 50 MG BID SINCE 28 NOV 17	0 (0,0)	1 (0,2)
TAFINLAR	1 (0,2)	0 (0,0)
TAFINLAR 300MG/DIE	1 (0,2)	0 (0,0)
VEMURAFENIB 240MG*4 (BID AS OF 16/10/2017)	0 (0,0)	1 (0,2)
VEMURAFENIB 960 MG TWICE/DAY FOR 28 DAYS,DOSE REDUCTION ON 02/08/2017 TO 720MG TWICE/DAY FOR 28 DAYS	1 (0,2)	0 (0,0)
VEMURAFENIB, 960MG/TWICE PER DAY (MORNING AND EVENING), TREATMENT IS ONGOING	0 (0,0)	1 (0,2)
Chemotherapie	1 (0,2)	2 (0,4)
DACARBASINE, 1000 MG/M2, EVERY THREE WEEKS	1 (0,2)	0 (0,0)
DACARBAZINE 475 MG, 3 TIMES A MONTH + LOMUSTINE 120 MG, ONCE A MONTH	0 (0,0)	1 (0,2)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,2)
MEK-INHIBITOR	11 (2,1)	5 (1,0)
2 MG MEKINIST 1X/DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
2MG, 1-0-0 TRAMETINIB	1 (0,2)	0 (0,0)
2MG/DAY TRAMETINIB	1 (0,2)	0 (0,0)
COBIMETINIB DOSE: 60 MG ONCE EVERY DAY	0 (0,0)	1 (0,2)
COBIMETINIB 20 MG, 2 TIMES A DAY (21 DAYS OUT OF 28)	1 (0,2)	0 (0,0)
COBIMETINIB 20MGX3/DAY FOR 21 DAYS, WEEK BREAK.ON 24/5/2017 STOPPED UNTIL 7/6/17	0 (0,0)	1 (0,2)
COBIMETINIB 60MG ONCE A DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
COBIMETINIB 60MG/D FOR THREE WEEKS AND THAN ONE WEEK HOLIDAY	0 (0,0)	1 (0,2)
COBIMETINIB ONCE DAILY -START 60 MG, SINCE 29/09/2016 40 MG AND SINCE 07/10/2016 20 MG-	0 (0,0)	1 (0,2)
COTTELIC 40MG DAILY	1 (0,2)	0 (0,0)
MEKINIST 2 MG, ONCE DAILY	1 (0,2)	0 (0,0)
MEKINIST (TRAMETINIB) 2MG	0 (0,0)	1 (0,2)
MEKINIST 2 MG OD	1 (0,2)	0 (0,0)
MEKINIST = TRAMETINIB; 2,0 MG/DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
MEKINIST TABLETS,2MG/DAY,EVERYDAY	1 (0,2)	0 (0,0)
TRAMETINIB 2 MG ONCE PER DAY	1 (0,2)	0 (0,0)
Andere Immuntherapien	5 (1,0)	8 (1,6)
ANTI IDO- EPACADOSTAT 10MG 2 TIMES PER DAY	0 (0,0)	1 (0,2)
EPACADISTA/PLACEBO ORAL EVERY DAY	0 (0,0)	1 (0,2)
EPACADOSTAT OR PLACEBO 100MG BD	0 (0,0)	1 (0,2)

	Studie: KEYNOTE 054[a]	
	Pembrolizumab N[b]=514	**Placebo** N[b]=505
EPACADOSTAT/PLACEBO 200MG QD	0 (0,0)	1 (0,2)
EPOCASDOSTAT OR PLACEBO 100MG ORAL BD - CLINICAL TRIAL IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB	0 (0,0)	1 (0,2)
IDO INHIBITOR EVERY TWO WEEKS	0 (0,0)	1 (0,2)
LOW DOSE INTERFERON-ALPHA-2B SECOND TREATMENT FREQUENCY	1 (0,2)	0 (0,0)
MK3471-252 TRIAL -A PHASE 3 STUDY OF PEMBROLIZUMAB + EPACADOSTAT OR PLACEBO	0 (0,0)	1 (0,2)
NIVOLUMAB 240MG Q2W FROM 1/30/18 UNTIL 3/13/18. HAS BEEN INCREASED TO 480 MG Q2W AS OF 3/27/18	1 (0,2)	0 (0,0)
REFNOT 100 000 ME, SUBCUTANEOUSLY, ONCE A DAY, FIVE DAYS A WEEK	1 (0,2)	0 (0,0)
TALIMOGENE LAHERPAREPVEC, 1ML EVERY 2 WEEKS FOR 3 CYCLES FOLLOWED BY 4 WEEK GAP.	1 (0,2)	0 (0,0)
TALIMOGENE LAHERPAREPVEC/PLACEBO, 10^8 PFU/ML, 3 WEEKLY	0 (0,0)	1 (0,2)
VACCINATION WITH TETRAVALENT RNA-LIPOPLEX	1 (0,2)	0 (0,0)
Andere Folgetherapien	1 (0,2)	0 (0,0)
EXPERIMENTAL TIL THERAPY, ONCE, 30X10^9 CELLS	1 (0,2)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 02. Mai 2018
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat

Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-88: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	
Rücklaufquoten (QLQ-C30)	**Pembrolizumab N[b] = 508**	**Placebo N[b] = 499**
Baseline		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine geplante Visite[c]	0 (0,0)	0 (0,0)
Erwartete Vollständigkeit	508 (100,0)	499 (100,0)
Nicht vollständig	18 (3,5)	15 (3,0)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	0 (0,0)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	9 (1,8)	6 (1,2)
Andere Gründe	9 (1,8)	9 (1,8)
Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)
Vollständig	490 (96,5)	484 (97,0)
Compliance gemäß Protokoll[d]	490 (96,5)	484 (97,0)
Woche 12		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine geplante Visite[c]	0 (0,0)	0 (0,0)
Erwartete Vollständigkeit	508 (100,0)	499 (100,0)
Nicht vollständig	44 (8,7)	50 (10,0)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	2 (0,4)	2 (0,4)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	2 (0,4)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	2 (0,4)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	1 (0,2)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	1 (0,2)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	29 (5,7)	25 (5,0)
Andere Gründe	9 (1,8)	18 (3,6)
Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	1 (0,2)
Vollständig	464 (91,3)	449 (90,0)
Compliance gemäß Protokoll[d]	464 (91,3)	449 (90,0)
Woche 24		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	11 (2,2)	49 (9,8)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	5 (1,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	21 (4,2)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	2 (0,4)	5 (1,0)
Keine geplante Visite[c]	9 (1,8)	18 (3,6)
Erwartete Vollständigkeit	497 (97,8)	450 (90,2)
Nicht vollständig	77 (15,2)	57 (11,4)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Patienten mit Ereignis, n (%)	
Rücklaufquoten (QLQ-C30)	Pembrolizumab N[b] = 508	Placebo N[b] = 499
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	1 (0,2)	2 (0,4)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	1 (0,2)	1 (0,2)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	5 (1,0)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	1 (0,2)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	41 (8,1)	32 (6,4)
Andere Gründe	28 (5,5)	12 (2,4)
Trotz Visite keine Angabe	1 (0,2)	7 (1,4)
Vollständig	420 (82,7)	393 (78,8)
Compliance gemäß Protokoll[d]	420 (84,5)	393 (87,3)
Woche 36		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	29 (5,7)	82 (16,4)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	5 (1,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	36 (7,2)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	5 (1,0)	5 (1,0)
Keine geplante Visite[c]	24 (4,7)	32 (6,4)
Erwartete Vollständigkeit	479 (94,3)	417 (83,6)
Nicht vollständig	86 (16,9)	76 (15,2)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	2 (0,4)	3 (0,6)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	4 (0,8)	1 (0,2)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	3 (0,6)	1 (0,2)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	46 (9,1)	50 (10,0)
Andere Gründe	29 (5,7)	17 (3,4)
Trotz Visite keine Angabe	2 (0,4)	4 (0,8)
Vollständig	393 (77,4)	341 (68,3)
Compliance gemäß Protokoll[d]	393 (82,0)	341 (81,8)
Woche 48		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	41 (8,1)	102 (20,4)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	5 (1,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	41 (8,2)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	12 (2,4)	10 (2,0)
Keine geplante Visite[c]	29 (5,7)	42 (8,4)
Erwartete Vollständigkeit	467 (91,9)	397 (79,6)
Nicht vollständig	85 (16,7)	70 (14,0)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	4 (0,8)	2 (0,4)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	2 (0,4)	1 (0,2)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	9 (1,8)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	36 (7,1)	35 (7,0)
Andere Gründe	31 (6,1)	21 (4,2)
Trotz Visite keine Angabe	3 (0,6)	9 (1,8)
Vollständig	382 (75,2)	327 (65,5)
Compliance gemäß Protokoll[d]	382 (81,8)	327 (82,4)
Woche 60		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	108 (21,3)	161 (32,3)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Patienten mit Ereignis, n (%)	
Rücklaufquoten (QLQ-C30)	Pembrolizumab N[b] = 508	Placebo N[b] = 499
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,8)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	19 (3,7)	14 (2,8)
Keine geplante Visite[c]	89 (17,5)	93 (18,6)
Erwartete Vollständigkeit	400 (78,7)	338 (67,7)
Nicht vollständig	99 (19,5)	61 (12,2)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	3 (0,6)	2 (0,4)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	9 (1,8)	3 (0,6)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	47 (9,3)	27 (5,4)
Andere Gründe	36 (7,1)	23 (4,6)
Trotz Visite keine Angabe	4 (0,8)	6 (1,2)
Vollständig	301 (59,3)	277 (55,5)
Compliance gemäß Protokoll[d]	301 (75,3)	277 (82,0)
Woche 72		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	286 (56,3)	320 (64,1)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,8)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	18 (3,5)	17 (3,4)
Keine geplante Visite[c]	268 (52,8)	249 (49,9)
Erwartete Vollständigkeit	222 (43,7)	179 (35,9)
Nicht vollständig	50 (9,8)	28 (5,6)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	3 (0,6)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	2 (0,4)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	1 (0,2)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	19 (3,7)	10 (2,0)
Andere Gründe	19 (3,7)	10 (2,0)
Trotz Visite keine Angabe	7 (1,4)	5 (1,0)
Vollständig	172 (33,9)	151 (30,3)
Compliance gemäß Protokoll[d]	172 (77,5)	151 (84,4)
Woche 84		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	407 (80,1)	417 (83,6)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,8)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	21 (4,1)	21 (4,2)
Keine geplante Visite[c]	386 (76,0)	342 (68,5)
Erwartete Vollständigkeit	101 (19,9)	82 (16,4)
Nicht vollständig	27 (5,3)	20 (4,0)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	0 (0,0)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	0 (0,0)	4 (0,8)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	12 (2,4)	5 (1,0)
Andere Gründe	13 (2,6)	7 (1,4)
Trotz Visite keine Angabe	2 (0,4)	4 (0,8)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	
Rücklaufquoten (QLQ-C30)	**Pembrolizumab N[b] = 508**	**Placebo N[b] = 499**
Vollständig	74 (14,6)	62 (12,4)
Compliance gemäß Protokoll[d]	74 (73,3)	62 (75,6)
Woche 96		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	479 (94,3)	477 (95,6)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,8)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	23 (4,5)	21 (4,2)
Keine geplante Visite[c]	456 (89,8)	402 (80,6)
Erwartete Vollständigkeit	29 (5,7)	22 (4,4)
Nicht vollständig	10 (2,0)	5 (1,0)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	0 (0,0)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	0 (0,0)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	3 (0,6)	0 (0,0)
Andere Gründe	4 (0,8)	1 (0,2)
Trotz Visite keine Angabe	3 (0,6)	2 (0,4)
Vollständig	19 (3,7)	17 (3,4)
Compliance gemäß Protokoll[d]	19 (65,5)	17 (77,3)
Woche 108		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	504 (99,2)	499 (100,0)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,8)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	23 (4,5)	21 (4,2)
Keine geplante Visite[c]	481 (94,7)	424 (85,0)
Erwartete Vollständigkeit	4 (0,8)	0 (0,0)
Nicht vollständig	1 (0,2)	0 (0,0)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	0 (0,0)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Gründe	1 (0,2)	0 (0,0)
Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)
Vollständig	3 (0,6)	0 (0,0)
Compliance gemäß Protokoll[d]	3 (75,0)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set

c: Keine geplante Visite beinhaltet auch geplante Visiten in Part 2 der Studie

d: Die Compliance Rate ist definiert als das Verhältnis zwischen den Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben und denjenigen, von denen eine Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt.

Rücklaufquoten der EQ-5D VAS

Tabelle 4-89: Gründe für das Fehlen von Werten der EQ-5D VAS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 054)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Patienten mit Ereignis, n (%)	
Rücklaufquoten (Visuelle Analogskala)	Pembrolizumab N[b] = 507	Placebo N[b] = 497
Baseline		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine geplante Visite[c]	0 (0,0)	0 (0,0)
Erwartete Vollständigkeit	507 (100,0)	497 (100,0)
Nicht vollständig	26 (5,1)	26 (5,2)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	0 (0,0)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	9 (1,8)	6 (1,2)
Andere Gründe	17 (3,4)	20 (4,0)
Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)
Vollständig	481 (94,9)	471 (94,8)
Compliance gemäß Protokoll[d]	481 (94,9)	471 (94,8)
Woche 12		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine geplante Visite[c]	0 (0,0)	0 (0,0)
Erwartete Vollständigkeit	507 (100,0)	497 (100,0)
Nicht vollständig	70 (13,8)	65 (13,1)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	2 (0,4)	2 (0,4)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	2 (0,4)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	3 (0,6)	0 (0,0)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	1 (0,2)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	34 (6,7)	17 (3,4)
Andere Gründe	29 (5,7)	28 (5,6)
Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	17 (3,4)
Vollständig	437 (86,2)	432 (86,9)
Compliance gemäß Protokoll[d]	437 (86,2)	432 (86,9)
Woche 24		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	11 (2,2)	49 (9,9)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	5 (1,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	21 (4,2)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	2 (0,4)	5 (1,0)
Keine geplante Visite[c]	9 (1,8)	18 (3,6)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Patienten mit Ereignis, n (%)	
Rücklaufquoten (Visuelle Analogskala)	Pembrolizumab N[b] = 507	Placebo N[b] = 497
Erwartete Vollständigkeit	496 (97,8)	448 (90,1)
Nicht vollständig	95 (18,7)	68 (13,7)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	1 (0,2)	3 (0,6)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	1 (0,2)	1 (0,2)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	5 (1,0)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	1 (0,2)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	40 (7,9)	30 (6,0)
Andere Gründe	47 (9,3)	17 (3,4)
Trotz Visite keine Angabe	1 (0,2)	14 (2,8)
Vollständig	401 (79,1)	380 (76,5)
Compliance gemäß Protokoll[d]	401 (80,8)	380 (84,8)
Woche 36		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	29 (5,7)	81 (16,3)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	5 (1,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	36 (7,2)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	5 (1,0)	4 (0,8)
Keine geplante Visite[c]	24 (4,7)	32 (6,4)
Erwartete Vollständigkeit	478 (94,3)	416 (83,7)
Nicht vollständig	106 (20,9)	94 (18,9)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	2 (0,4)	3 (0,6)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	4 (0,8)	1 (0,2)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	3 (0,6)	1 (0,2)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	47 (9,3)	47 (9,5)
Andere Gründe	48 (9,5)	31 (6,2)
Trotz Visite keine Angabe	2 (0,4)	11 (2,2)
Vollständig	372 (73,4)	322 (64,8)
Compliance gemäß Protokoll[d]	372 (77,8)	322 (77,4)
Woche 48		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	41 (8,1)	101 (20,3)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	5 (1,0)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	41 (8,2)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	12 (2,4)	9 (1,8)
Keine geplante Visite[c]	29 (5,7)	42 (8,5)
Erwartete Vollständigkeit	466 (91,9)	396 (79,7)
Nicht vollständig	89 (17,6)	82 (16,5)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	4 (0,8)	2 (0,4)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	2 (0,4)	1 (0,2)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	9 (1,8)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	35 (6,9)	36 (7,2)
Andere Gründe	36 (7,1)	31 (6,2)
Trotz Visite keine Angabe	3 (0,6)	10 (2,0)
Vollständig	377 (74,4)	314 (63,2)
Compliance gemäß Protokoll[d]	377 (80,9)	314 (79,3)
Woche 60		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	108 (21,3)	159 (32,0)

Studie: KEYNOTE 054[a]	Patienten mit Ereignis, n (%)	
Rücklaufquoten (Visuelle Analogskala)	Pembrolizumab N[b] = 507	Placebo N[b] = 497
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,9)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	19 (3,7)	13 (2,6)
Keine geplante Visite[c]	89 (17,6)	92 (18,5)
Erwartete Vollständigkeit	399 (78,7)	338 (68,0)
Nicht vollständig	103 (20,3)	68 (13,7)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	3 (0,6)	2 (0,4)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	9 (1,8)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	1 (0,2)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	44 (8,7)	27 (5,4)
Andere Gründe	42 (8,3)	26 (5,2)
Trotz Visite keine Angabe	5 (1,0)	10 (2,0)
Vollständig	296 (58,4)	270 (54,3)
Compliance gemäß Protokoll[d]	296 (74,2)	270 (79,9)
Woche 72		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	286 (56,4)	318 (64,0)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,9)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	18 (3,6)	16 (3,2)
Keine geplante Visite[c]	268 (52,9)	248 (49,9)
Erwartete Vollständigkeit	221 (43,6)	179 (36,0)
Nicht vollständig	56 (11,0)	31 (6,2)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	3 (0,6)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	2 (0,4)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	1 (0,2)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	18 (3,6)	10 (2,0)
Andere Gründe	26 (5,1)	13 (2,6)
Trotz Visite keine Angabe	7 (1,4)	5 (1,0)
Vollständig	165 (32,5)	148 (29,8)
Compliance gemäß Protokoll[d]	165 (74,7)	148 (82,7)
Woche 84		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	407 (80,3)	415 (83,5)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,9)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	21 (4,1)	20 (4,0)
Keine geplante Visite[c]	386 (76,1)	341 (68,6)
Erwartete Vollständigkeit	100 (19,7)	82 (16,5)
Nicht vollständig	29 (5,7)	20 (4,0)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	0 (0,0)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	0 (0,0)	4 (0,8)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	12 (2,4)	5 (1,0)

Studie: KEYNOTE 054[a]	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	
Rücklaufquoten (Visuelle Analogskala)	**Pembrolizumab N[b] = 507**	**Placebo N[b] = 497**
Andere Gründe	14 (2,8)	7 (1,4)
Trotz Visite keine Angabe	3 (0,6)	4 (0,8)
Vollständig	71 (14,0)	62 (12,5)
Compliance gemäß Protokoll[d]	71 (71,0)	62 (75,6)
Woche 96		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	478 (94,3)	475 (95,6)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,9)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	23 (4,5)	20 (4,0)
Keine geplante Visite[c]	455 (89,7)	401 (80,7)
Erwartete Vollständigkeit	29 (5,7)	22 (4,4)
Nicht vollständig	10 (2,0)	6 (1,2)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	0 (0,0)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	0 (0,0)	2 (0,4)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	3 (0,6)	1 (0,2)
Andere Gründe	4 (0,8)	1 (0,2)
Trotz Visite keine Angabe	3 (0,6)	2 (0,4)
Vollständig	19 (3,7)	16 (3,2)
Compliance gemäß Protokoll[d]	19 (65,5)	16 (72,7)
Woche 108		
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie	503 (99,2)	497 (100,0)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)	6 (1,2)
Studienabbruch wegen lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	0 (0,0)	44 (8,9)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)	3 (0,6)
Tod	23 (4,5)	20 (4,0)
Keine geplante Visite[c]	480 (94,7)	423 (85,1)
Erwartete Vollständigkeit	4 (0,8)	0 (0,0)
Nicht vollständig	1 (0,2)	0 (0,0)
Der Patient hat sich zu krank gefühlt	0 (0,0)	0 (0,0)
Kliniker oder Krankenschwester empfanden den Patienten als zu krank	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat den Fragebogen nicht beantwortet, da es zu viel Zeit in Anspruch nimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient empfand dies als Verletzung der Privatsphäre	0 (0,0)	0 (0,0)
Der Patient hat die Sprache nicht verstanden oder ist Analphabet	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Fehler bei der Verteilung des Fragebogens	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Gründe	1 (0,2)	0 (0,0)
Trotz Visite keine Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)
Vollständig	3 (0,6)	0 (0,0)
Compliance gemäß Protokoll[d]	3 (75,0)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 02. Oktober 2017

b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set

c: Keine geplante Visite beinhaltet auch geplante Visiten in Part 2 der Studie

d: Die Compliance Rate ist definiert als das Verhältnis zwischen den Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben und denjenigen, von denen eine Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI); Preferred Terms

Tabelle 4-90 enthält alle präspezifizierten Preferred Terms der Studie KEYNOTE 054, gegliedert nach Kategorien, welche den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen zugeordnet werden.

Tabelle 4-90: Preferred Terms, gegliedert nach Kategorien, für die Zuordnung zu den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 054

AEOSI Kategorie	Preferred Terms
Pneumonitis	Akute interstitielle Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, idiopathisches Pneumonie-Syndrom, organisierende Pneumonie
Kolitis	Kolitis, mikroskopische Kolitis, Enterokolitis, haemorrhagische Enterokolitis, nekrotisierende Kolitis, erosive Kolitis, autoimmune Kolitis
Hepatitis	Hepatitis, autoimmune Hepatitis, akute Hepatitis, Hepatitis fulminant verlaufend, arzneimittelbedingter Leberschaden
Nephritis	Nephritis, autoimmune Nephritis, chronische Glomerulonephritis autoimmun, fibrilläre Glomerulonephritis, fokal segmentale Glomerulosklerose, Glomerulonephritis, Glomerulonephritis akut, Glomerulonephritis membranoproliferativ, Glomerulonephritis membranös, Glomerulonephritis minimal proliferierend, Glomerulonephritis proliferativ, Glomerulonephritis rasch progredient, mesangioproliferative Glomerulonephritis, Nephritis haemorrhagisch, tubulo-interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom
Nebenniereninsuffizienz	Nebenniereninsuffizienz, Nebennierenrindeninsuffizienz akut, Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär,
Hypophysitis	Hypophysitis, Hypopituitarismus, Lymphozytäre Hypophysitis
Hyperthyroidismus	Hyperthyroidismus, Basedow-Krankheit, Thyreotoxische Krise
Hypothyreose	Hypothyreose, Hypothyreote Struma, Myxödem, Myxödemkoma, Primäre Hypothyreose

AEOSI Kategorie	Preferred Terms
Thyroiditis	Schilddrüsenerkrankung, Thyroiditis, Immunthyreoiditis, Thyreoiditis akut, Stumme Thyreoiditis, Autoimmune Erkrankung der Schilddruese
Diabetes mellitus Typ 1	diabetische Ketoazidose, diabetisches ketoazidotisches hyperglykämisches Koma, Fulminanter Typ-1-Diabetes mellitus, latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen, Diabetes mellitus Typ 1, Euglykämische diabetische Ketoazidose, diabetische Ketose, Ketose-anfälliger Diabetes mellitus
Schwere Reaktionen der Haut einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica: oder	Dermatitis bulloes, Dermatitis exfoliativa generalisiert, Epidermalnekrose, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid, Pemphigus, Hautnekrose, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica und toxischer Hautausschlag
Schwere Reaktionen der Haut **Falls Grad 3 oder höher:**	Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag generalisiert, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag pustulös, Pruritus, Pruritus generalisiert und genitaler Pruritus
Uveitis	Iritis, Uveitis, Zyklitis, autoimmune Uveitis, Iridozyklitis
Pankreatitis	Pankreatitis, Autoimmunpankreatitis, Pankreatitis akut, Pankreatitis haemorrhagisch, Pankreatitis nekrotisierend
Myositis	Myositis, nekrotisierende Myositis, Polymyositis, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie, Rhabdomyolyse, Myopathie, Dermatomyositis
Guillain-Barré-Syndrom	Demyelinisierende Polyneuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, axonale Neuropathie, multifokale motorische Neuropathie, Polyneuropathie idiopathisch progressiv, Miller-Fisher-Syndrom
Myokarditis	Myokarditis, Autoimmunmyokarditis

AEOSI Kategorie	Preferred Terms
Enzephalitis	Enzephalitis, Enzephalitis autoimmun, limbische Enzephalitis, nichtinfektioese Enzephalitis
Sarkoidose	Sarkoidose, Sarkoidose der Haut, okuläre Sarkoidose, Lungensarkoidose
Reaktionen in Zusammenhang mit der Infusion	Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Anaphylaktische Reaktion, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Serumkrankheit, serumkrankheitsäehnliche Reaktion, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
Myasteniesyndrom	Myasteniesyndrom, Myasthenia gravis, myasthenische Krise, okuläre Myasthenie
AEOSI: Unerwünsche Ereignisse von besonderem Interesse	