Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 B

Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **12**
Abkürzungsverzeichnis **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 21
4.2 Methodik 36
4.2.1 Fragestellung 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 38
4.2.3 Informationsbeschaffung 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 46
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 46
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte 46
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden 59
4.2.5.3 Meta-Analysen 66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 68
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 83
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 96
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 96
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT 98
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT 105
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 182

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT ... 200
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 236
4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen ... 237
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) ... 247
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 265
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 273
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 273
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 273
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 273
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 274
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 274
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 276
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 276
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 276
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 277
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 277
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 277
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 278
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 279
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 279
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 279
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 279
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 279
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 280
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 280
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 281
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 281
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 282
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 286
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 287
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 287
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 287
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 287
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 287
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 289
4.7 Referenzliste ... 290
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 297
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 301

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 303
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 307
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 367
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 384
Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse 400

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 40
Tabelle 4-2: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte 47
Tabelle 4-3: Skalen des EORTC QLQ-H&N35 53
Tabelle 4-4: Übersicht der erwarteten Ereigniszahlen für die unterschiedlichen Auswertungszeitpunkte 61
Tabelle 4-5: Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Studie KEYNOTE 048 63
Tabelle 4-6: Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Dauer des Ansprechens für die Studie KEYNOTE 048 64
Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 69
Tabelle 4-8: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 048 72
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-16:Patientenfluss der relevanten Studienpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1) 94
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben 98
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod 105

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 048 110

Tabelle 4-29: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 048 110

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand 112

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-33: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-34: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-35: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-36: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-37: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-38: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-39: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-40: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-41: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-42: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-43: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schluckprobleme (Dysphagie) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-44: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Gefühlsstörungen (Geschmacks- und Geruchssinn) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-45: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Sprachprobleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-46: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-47: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-48: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verminderte Sexualität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-49: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Zahnprobleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-50: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-51: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-52: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Klebriger Speichel zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-53: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163

Tabelle 4-54: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Krankheitsgefühl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-55: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzmitteleinnahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-56: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Tabelle 4-57: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Ernährungssondeneinsatz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Tabelle 4-58: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Gewichtsverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4-59: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Gewichtszunahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-60: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 182

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-64: Deskriptive Übersicht des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-65: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Tabelle 4-66: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Tabelle 4-67: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Tabelle 4-68: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194

Tabelle 4-69: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse 200

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 202

Tabelle 4-72: Übersicht der Beobachtungsdauer der ASaT-Population 203

Tabelle 4-73: Übersicht der Behandlungsdauer der ASaT-Population 203

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) 209

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 211

Tabelle 4-77: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) nach SOC und PT 212

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 219

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)..... 230

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 232

Tabelle 4-85: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen..... 237

Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1) ... 239

Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2) ... 239

Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1) ... 240

Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2) ... 240

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1) ... 241

Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2) ... 241

Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 3) ... 242

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 4) ... 243

Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 1) ... 244

Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30) (Teil 2) ... 244

Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teil 1) ... 245

Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teil 2) ... 245

Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (Teil 1) ... 246

Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (Teil 2) ... 246

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 247

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 248

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der EQ-5D VAS um 7 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Tabelle 4-113: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der

Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262

Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263

Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Tabelle 4-117: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 048 266

Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 274

Tabelle 4-119: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 274

Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 275

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 275

Tabelle 4-122: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 275

Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 277

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 278

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 278

Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 280

Tabelle 4-127: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 287

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 048 367

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 048 385

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung] ... 69

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82

Abbildung 3: Graphische Darstellung zur Rekrutierung in die Studie KEYNOTE 048 ... 93

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 048 ... 101

Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 048 ... 103

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 048 ... 108

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 048 ... 109

Abbildung 8: Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 048 ... 118

Abbildung 9: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 120

Abbildung 10: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122

Abbildung 11: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125

Abbildung 12: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 127

Abbildung 13: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129

Abbildung 14: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 131

Abbildung 15: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Abbildung 16: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Abbildung 17: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Abbildung 18: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Abbildung 19: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schluckprobleme (Dysphagie) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Abbildung 20: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Gefühlsstörungen (Geschmacks- und Geruchssinn) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Abbildung 21: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprachprobleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Abbildung 22: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Abbildung 23: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Abbildung 24: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verminderte Sexualität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Abbildung 25: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Zahnprobleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Abbildung 26: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Abbildung 27: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Abbildung 28: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Klebriger Speichel zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Abbildung 29: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Abbildung 30: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Krankheitsgefühl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Abbildung 31: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzmitteleinnahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Abbildung 32: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Abbildung 33: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Ernährungssondeneinsatz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Abbildung 34: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Gewichtsverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 35: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Gewichtszunahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Abbildung 36: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Abbildung 37: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Abbildung 38: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Abbildung 39: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Abbildung 40: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194

Abbildung 41: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196

Abbildung 42: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198

Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 048 205

Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 048 206

Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 048 207

Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 048 208

Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 215

Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 216

Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 217

Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 218

Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 219

Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 222

Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 225

Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 226

Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 227

Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt der Studie KEYNOTE 048 233

Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 048 234

Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 048 235

Abbildung 59: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 048 383

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
µL	Mikroliter
AEOSI	Adverse Events Of Special Interest (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASaT	All Subjects as Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindeter, unabhängiger, zentraler)
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dL	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee (Data-Monitoring-Komitee)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
(e)EORTC QLQ-C30	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
(e)EORTC QLQ-H&N35	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35
EORTC QLQ-H&N35	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35
(e)EQ-5D	(Electronic) EuroQoL-5 Dimensions
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	**Bedeutung**
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gy	Gray
HBsAg	Heptatitis B-Virus-Antigen
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hazard Ratio
IA2	Interimsanalyse II
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRECIST	Immune Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ITT	Intention to Treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
m^2	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum
mmol	Millimol
MPA	Swedish Medical Products Agency
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n. a.	Not applicable (nicht anwendbar)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1

Abkürzung	Bedeutung
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient-reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Term (Bevorzugter Begriff)
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time to Event (Ereigniszeit)
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Wert des Normalbereichs)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) zur Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1].

MSD folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU für die unter Kodierung B betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3B). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Die Bewertung erfolgt auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) und anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Datenquellen

Neben internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche anhand verschiedener Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 048 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei der Studie KEYNOTE 048 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Diese zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region ab. Neben dem Gesamtüberleben und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als primäre Endpunkte der Studie, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zu den oben genannten Nutzendimensionen zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und

medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Studie KEYNOTE 048 liegen folgende Datenschnitte vor:

Datenschnitt vom 17. Oktober 2017 (Interimsanalyse I):

Die erste präspezifierte Interimsanalyse wurde am 17. Oktober 2017 durchgeführt, als alle Patienten die Möglichkeit hatten, mindestens 9 Monate lang beobachtet zu werden. Unter der Annahme, dass die Rekrutierung von 825 Patienten 21 Monate dauert, war die erste Interimsanalyse 30 Monate nach Studienbeginn geplant.

Primäres Ziel der ersten Interimsanalyse war der Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab (als Monotherapie oder als Kombinationstherapie) im Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. Auch der Nachweis der Überlegenheit im Endpunkt Gesamtüberleben war Ziel der primären Interimsanalyse. Die erwarteten Ereigniszahlen für alle Hypothesen der Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben zur ersten Interimsanalyse können Tabelle 4-4 entnommen werden.

Da bei der ersten Interimsanalyse noch keine Überlegenheit im Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gezeigt werden konnte, erfolgte eine zweite, finale Auswertung des Endpunkts zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse.

Datenschnitt vom 13. Juni 2018 (Interimsanalyse II):

Die zweite präspezifierte Interimsanalyse wurde am 13. Juni 2018 durchgeführt, als alle Patienten die Möglichkeit hatten, mindestens 17 Monate lang beobachtet zu werden. Unter der Annahme, dass die Rekrutierung von 825 Patienten 21 Monate dauert, war die zweite Interimsanalyse 38 Monate nach Studienbeginn geplant.

Primäres Ziel der zweiten Interimsanalyse war der Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab (als Monotherapie oder als Kombinationstherapie) im Endpunkt Gesamtüberleben. Da bei der ersten Interimsanalyse noch keine Überlegenheit im Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gezeigt werden konnte, erfolgte eine zweite, finale Auswertung des Endpunkts zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse. Die erwarteten Ereigniszahlen für alle Hypothesen der Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben zur zweiten Interimsanalyse können Tabelle 4-4 entnommen werden.

Die Ergebnisse der präspezifizierten zweiten Interimsanalyse werden ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt.

Datenschnitt vom 25. Februar 2019 (Finale Analyse):

Die finale Analyse wurde am 25. Februar 2019 durchgeführt, als alle Patienten die Möglichkeit hatten, mindestens 23 Monate lang beobachtet zu werden. Die finale Analyse war etwa 44 Monate nach Studienbeginn geplant.

Primäres Ziel der finalen Analyse war der Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab (als Monotherapie oder als Kombinationstherapie) im Endpunkt Gesamtüberleben. Die

erwarteten Ereigniszahlen für alle Hypothesen des Endpunkts Gesamtüberleben zur finalen Analyse können Tabelle 4-4 entnommen werden.

Die Ergebnisse in Modul 4 (Effektschätzer und Subgruppenanalysen) sowie die Ableitung des Zusatznutzens basieren auf dem finalen Datenschnitt, da dieser eine längere Beobachtungsdauer im Vergleich zur Interimsanalyse II aufweist und mit geringem Verzerrungspotenzial den höchsten Informationsgehalt bietet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsenen Patienten, die eine Erstlinienbehandlung für das metastasierende oder nicht resezierbare rezidivierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) erhalten	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung

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

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

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren wurden ergänzend zu den Ergebnissen der Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus, Region, humanem Papillomviren (HPV)-Status, PD-L1 Status, Hautfarbe, Raucherstatus und Krankheitsstatus dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 048 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 048 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber der Therapie mit Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. In der vorliegenden Nutzenbewertung (Kodierung B) wird ausschließlich Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU betrachtet. In der Studie KEYNOTE 048 wurden sowohl Patienten mit PD-L1-Expression als auch Patienten ohne PD-L1-exprimierenden Tumoren eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) der für die unter Kodierung B relevanten Studienarme betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS) Status (< 50 % vs. ≥ 50 %) in die drei Studienarme. Für dieses Anwendungsgebiet sind allerding nur die beiden Studienarme Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Interventionsarm) und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Kontrollarm) relevant.

Die Studie KEYNOTE 048 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) werden ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert die Tabelle 4-B.

Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 048

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f,g,h]**
Mortalität								
Gesamtüberleben	242[i]	177 (73,1)	13,6 [10,7; 15,5]	235[i]	213 (90,6)	10,4 [9,1; 11,7]	0,65 [0,53; 0,80]	< 0,001
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	242[i]	203 (83,9)	7,9 [7,1; 9,3]	235[i]	226 (96,2)	6,9 [6,4; 7,9]	0,68 [0,56; 0,82]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	231[j]	93 (40,3)	7,5 [4,0; -]	220[j]	85 (38,6)	7,9 [4,5; -]	1,07 [0,79; 1,44]	0,677
Übelkeit und Erbrechen	231[j]	67 (29,0)	Nicht erreicht [12,4; -]	220[j]	54 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,83; 1,70]	0,359
Schmerzen	231[j]	61 (26,4)	Nicht erreicht [10,6; -]	220[j]	44 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,92; 2,02]	0,125
Atemnot (Dyspnoe)	231[j]	54 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	33 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [1,00; 2,40]	0,051
Schlaflosigkeit	231[j]	48 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	28 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [1,03; 2,65]	0,036
Appetitverlust	231[j]	64 (27,7)	Nicht erreicht [12,2; -]	220[j]	56 (25,5)	Nicht erreicht [10,6; -]	1,11 [0,77; 1,60]	0,564
Verstopfung	231[j]	63 (27,3)	Nicht erreicht [10,6; -]	220[j]	46 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,82; 1,77]	0,340
Diarrhö	231[j]	26 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	33 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,40; 1,12]	0,125
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen								
Schmerzen	230[j]	57 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	39 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,95; 2,16]	0,088
Schluckprobleme	230[j]	45 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	42 (19,1)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,94 [0,61; 1,45]	0,791
Gefühlsstörungen	230[j]	73 (31,7)	Nicht erreicht [9,9; -]	220[j]	60 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,81; 1,61]	0,455
Sprachprobleme	230[j]	57 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	56 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,63; 1,34]	0,663
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	230[j]	55 (23,9)	Nicht erreicht [12,9; -]	220[j]	41 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,79; 1,79]	0,416
Probleme mit Sozialkontakten	230[j]	46 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	49 (22,3)	Nicht erreicht [10,9; -]	0,82 [0,54; 1,23]	0,334

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g,h]
Verminderte Sexualität	229[j]	65 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	67 (30,5)	Nicht erreicht [9,1; -]	0,86 [0,61; 1,22]	0,404
Zahnprobleme	230[j]	35 (15,2)	Nicht erreicht [23,7; -]	220[j]	35 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,51; 1,34]	0,444
Probleme beim Mundöffnen	230[j]	38 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	41 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,51; 1,26]	0,337
Mundtrockenheit	230[j]	45 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	52 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,50; 1,12]	0,163
Klebriger Speichel	230[j]	50 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	45 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,73; 1,65]	0,659
Husten	230[j]	41 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	40 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,59; 1,42]	0,685
Krankheitsgefühl	230[j]	48 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	36 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,79; 1,89]	0,372
Schmerzmitteleinnahme	230[j]	23 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	19 (8,6)	Nicht erreicht [14,8; -]	1,10 [0,59; 2,08]	0,763
Nahrungsergänzungs-mitteleinnahme	230[j]	34 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	38 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,50; 1,28]	0,346
Ernährungssondeneinsatz	230[j]	22 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	14 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,80; 3,06]	0,192
Gewichtsabnahme	230[j]	33 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	28 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,62; 1,72]	0,917
Gewichtszunahme	230[j]	54 (23,5)	Nicht erreicht [11,5; -]	220[j]	54 (24,5)	Nicht erreicht [8,8; -]	0,80 [0,54; 1,18]	0,259
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	232[j]	62 (26,7)	Nicht erreicht [12,0; -]	220[j]	62 (28,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,64; 1,29]	0,591
EQ-5D VAS (10 Punkte)	232[j]	54 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	52 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,64; 1,38]	0,746
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	231[j]	62 (26,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	46 (20,9)	13,4 [13,4; -]	1,31 [0,89; 1,93]	0,168
Körperliche Funktion	231[j]	79 (34,2)	Nicht erreicht [6,9; -]	220[j]	61 (27,7)	Nicht erreicht [10,9; -]	1,28 [0,91; 1,79]	0,156
Rollenfunktion	231[j]	75 (32,5)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	79 (35,9)	Nicht erreicht [4,9; -]	0,92 [0,66; 1,26]	0,590
Emotionale Funktion	231[j]	36 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	32 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,63; 1,66]	0,913
Kognitive Funktion	231[j]	65 (28,1)	Nicht erreicht [23,7; -]	220[j]	55 (25,0)	Nicht erreicht [10,6; -]	1,06 [0,73; 1,53]	0,762
Soziale Funktion	231[j]	62 (26,8)	Nicht erreicht [12,2; -]	220[j]	72 (32,7)	Nicht erreicht [6,5; -]	0,77 [0,55; 1,09]	0,141
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	237[k]	233 (98,3)	0,4 [0,3; 0,6]	245[k]	244 (99,6)	0,4 [0,3; 0,6]	0,79 [0,66; 0,95]	0,014
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[l]	237[k]	150 (63,3)	13,6 [10,6; 19,0]	245[k]	121 (49,4)	46,3 [22,6; -]	1,39 [1,09; 1,77]	0,007

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g,h]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	237[k]	203 (85,7)	5,0 [3,1; 6,1]	245[k]	203 (82,9)	4,1 [3,1; 5,3]	1,03 [0,85; 1,26]	0,744
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	237[k]	82 (34,6)	Nicht erreicht [54,7; -]	245[k]	67 (27,3)	171,0 [171,0; -]	1,24 [0,90; 1,71]	0,196
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)[l]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237[k]	177 (74,7)	6,0 [4,3; 6,1]	245[k]	157 (64,1)	8,0 [6,0; 11,9]	1,31 [1,05; 1,63]	0,015
Endokrine Erkrankungen	237[k]	42 (17,7)	Nicht erreicht [100,4; -]	245[k]	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,16 [1,25; 3,72]	0,006
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	237[k]	30 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	57 (23,3)	155,6 [76,1; -]	0,47 [0,30; 0,74]	0,001
Erkrankungen des Nervensystems	237[k]	105 (44,3)	36,7 [23,0; 110,7]	245[k]	82 (33,5)	129,6 [49,1; -]	1,34 [1,00; 1,79]	0,049
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237[k]	86 (36,3)	62,6 [54,0; -]	245[k]	196 (80,0)	2,9 [2,1; 3,1]	0,21 [0,16; 0,28]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237[k]	38 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	20 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,02 [1,17; 3,47]	0,011
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	237[k]	59 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	33 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [1,26; 2,94]	0,003
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	237[k]	35 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	18 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [1,08; 3,38]	0,027
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237[k]	7 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	24 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,11; 0,61]	0,002
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
AEOSI gesamt	237[k]	63 (26,6)	Nicht erreicht [96,7; -]	245[k]	59 (24,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,69; 1,41]	0,935
Schwerwiegende AEOSI	237[k]	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,52; 2,78]	0,671
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	237[k]	14 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	27 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,23; 0,86]	0,015

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019.

b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode.

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

e: Für die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron‘s Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 beträgt.

f: Für die Wirksamkeitsendpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.

g: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.

h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test).

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g,h]
i: Anzahl der Patienten: ITT, Subpopulation mit CPS≥1								
j: Anzahl der Patienten: FAS, Subpopulation mit CPS≥1								
k: Anzahl der Patienten: ASaT, Subpopulation mit CPS≥1								
l: Es werden nur Ereignisse nach SOC mit signifikanten Effekten gelistet.								
5-FU: 5-Fluorouracil; AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; FAS: Full Analysis Set; HPV: Humane Papillomviren; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SOC: Systemorganklasse								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,53; 0,80]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 35,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,6 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 10,4 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 55,0 % im Interventionsarm und 43,5 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Intention to Treat (ITT)-Analyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 7,9 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 6,9 Monaten.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in der Symptomskala Schlaflosigkeit ein statistisch signifikanter

Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,65 [1,03; 2,65]; p = 0,036) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in keiner Symptomskala des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35 (EORTC QLQ-H&N35) ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; p = 0,014) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,39 [1,09; 1,77]; p = 0,007) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3-5] und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Nicht erreicht vs. 155,6 Wochen;
  HR [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74]; p = 0,001)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 62,6 Wochen vs. 2,9 Wochen;
  HR [95 %-KI]: 0,21 [0,16; 0,28]; p < 0,001)

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 6,0 Wochen vs. 8,0 Wochen;
  HR [95 %-KI]: 1,31 [1,05; 1,63]; p = 0,015)

- Endokrine Erkrankungen
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
  HR [95 %-KI]: 2,16 [1,25; 3,72]; p = 0,006)

- Erkrankungen des Nervensystems
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 36,7 Wochen vs. 129,6 Wochen;
  HR [95 %-KI]: 1,34 [1,00; 1,79]; p = 0,049)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
  HR [95 %-KI]: 2,02 [1,17; 3,47]; p = 0,011)

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

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
  HR [95 %-KI]: 0,26 [0,11; 0,61]; p = 0,002)

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in

Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht; HR [95 %-KI]: 1,92 [1,26; 2,94]; p = 0,003)

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht; HR [95 %-KI]: 1,91 [1,08; 3,38]; p = 0,027)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (SOC) zeigt sich in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,23; 0,86]; p = 0,015) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte AEOSI gesamt und Schwerwiegende AEOSI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,53; 0,80]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 35,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,6 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 10,4 Monaten.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 7,9 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 6,9 Monaten.

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

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen** Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Schlaflosigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,65 [1,03; 2,65]; p = 0,036) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) die Krankheitssymptomatik und der Gesundheitszustand im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindesten 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch

signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) die Lebensqualität im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU vor.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; p = 0,014) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,39 [1,09; 1,77]; p = 0,007) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei genauerer Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (gegliedert nach SOC) wiegen sich die Vorteile und Nachteile auf.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,23; 0,86]; p = 0,015) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte AEOSI gesamt und Schwerwiegende AEOSI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit **kein Hinweis für einen höheren oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard (Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU das Sterberisiko erheblich und führt zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. zu einer bedeutsamen Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen bei guter Verträglichkeit. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird. Es ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Seit der Einführung des EXTREME-Protokolls zur Erstlinienbehandlung metastasierender oder nicht resezierbarer rezidivierender Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region ist es noch nicht gelungen, die Überlebenszeit dieser Patienten weiter zu verlängern. Es besteht somit weiterhin ein kritischer Bedarf an neuen Therapien mit besserer Anti-Tumoraktivität und verträglichen Toxizitätsprofilen. Für die Erstlinientherapie sind bisher noch keine Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Inhibitoren bzw. Immuntherapien im Allgemeinen zugelassen. Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu den bisherigen, in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption darstellt.

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 von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1).

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet B handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten eine Intervention mit kurativer Zielsetzung einen Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist; die Patienten befinden sich im palliativen Setting.

Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg, die alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2018-B-208 die zVT zur Erstlinientherapie von Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region wie folgt fest (2):

- „Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

  oder

- Radiochemotherapie mit Cisplatin ± 5-FU

  (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)

  oder

- Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)“ (2)

Zudem erläutert der G-BA wie folgt:
„Vom betrachteten Anwendungsgebiet sind auch Patienten umfasst, welche ein lokales Rezidiv aufweisen. Auch wenn davon ausgegangen wird, dass eine kurative Intervention nicht mehr regelhaft in Betracht gezogen wird, kann gemäß vorliegender Evidenz für diese Patienten auch im Übergang in die palliative Therapiesituation eine erneute lokale Intervention in Form einer Radiochemotherapie in Frage kommen“ (2).

Der G-BA bestätigt, dass eine kurative Situation bei Patienten mit einem Rezidiv nicht mehr regelhaft gegeben ist und somit lediglich einen Einzelfall darstellt. Das Anwendungsgebiet von KEYTRUDA® umfasst Patienten, für die eine palliative Therapie in Frage kommt. Somit stellt die kurativ intendierte Radiochemotherapie sowie eine Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie eine für dieses Patientenkollektiv nicht geeignete Therapie dar. Aus diesem Grund wählt MSD ausschließlich Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als zVT (2). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). 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“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (4).

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet B umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1).

Die Prüfintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®), die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss, in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2018-B-208 die zVT zur Erstlinientherapie von Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region wie folgt fest (2):

- „Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

  oder

- Radiochemotherapie mit Cisplatin ± 5-FU

(nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)

oder

- Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)“ (2)

Zudem erläutert der G-BA wie folgt:
„Vom betrachteten Anwendungsgebiet sind auch Patienten umfasst, welche ein lokales Rezidiv aufweisen. Auch wenn davon ausgegangen wird, dass eine kurative Intervention nicht mehr regelhaft in Betracht gezogen wird, kann gemäß vorliegender Evidenz für diese Patienten auch im Übergang in die palliative Therapiesituation eine erneute lokale Intervention in Form einer Radiochemotherapie in Frage kommen“ (2).

Der G-BA bestätigt, dass eine kurative Situation bei Patienten mit einem Rezidiv nicht mehr regelhaft gegeben ist und somit lediglich einen Einzelfall darstellt. Das Anwendungsgebiet von KEYTRUDA® umfasst Patienten, für die eine palliative Therapie in Frage kommt. Somit stellt die kurativ intendierte Radiochemotherapie sowie eine Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie eine für dieses Patientenkollektiv nicht geeignete Therapie dar. Aus diesem Grund wählt MSD ausschließlich Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als zVT (2). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Es werden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2) berichten, eingeschlossen.

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte.

Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-1).

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsenen Patienten, die eine Erstlinienbehandlung für das metastasierende oder nicht resezierbare rezidivierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) erhalten	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1

und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp

(RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (5). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 unten beschrieben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- PharmNet.Bund
- ICTRP-Suchportal

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 unten beschrieben. Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer werden im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien 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 identifizierter 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 werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die durch die Studienregistersuchen

identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien, werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie wird anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Hautfarbe, Region, Raucherstatus, ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status, PD-L1 TPS Status, PD-L1 CPS-Status, Tumorgröße zu Studienbeginn, Krankheitsstatus, Ausdehnung des Primärtumors, Ausmaß des Lymphknotenbefalls, Ausmaß der Metastasierung, Krankheitsstadium, Lokalisation des Primärtumors, Zeit seit der letzten Platintherapie, Zeit seit vorheriger systemischer Therapie und Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der 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“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den

Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (4).

Die folgende Tabelle 4-2 zeigt in einer Übersicht die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU herangezogen wurden sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-2: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorien	**Patientenrelevante Endpunkte**
Mortalität	• Gesamtüberleben
Morbidität	• Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand:</u> • Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 • Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 • EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 • Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
Nebenwirkungen	<u>Unerwünschte Ereignisse:</u> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)</u>[a]: • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)</u>: • Immunvermittelte AEOSI gesamt • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

a: Für die signifikanten SOC werden auch die dokumentierten PT dargestellt. Der Vollständigkeit halber sind die gesamten PT in Anhang 4-G2 abgelegt.

AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (6). Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) neben dem Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Da bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen in der Regel die Verlängerung des Überlebens des Patienten ein wesentliches Therapieziel darstellt, wird dessen Erhebung als primärer oder sekundärer Endpunkt in onkologischen Studien grundsätzlich empfohlen (6-8). Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt.

Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[…] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung […]“, da sich „[…] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung […] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen […]“ können (7). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (9), EORTC QLQ-H&N35 (10, 11) und der EQ-5D VAS (12).

Zusätzlich wird die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und in Ergänzung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt, da das Einleiten einer weiteren onkologischen Therapie eine Belastung für den Patienten darstellt.

Symptomskalen des 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 (9, 13-15). 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 (Dyspnoe), 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 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 (16).

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und ihre Patientenrelevanz näher erläutert.

Erschöpfung

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 (17). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit, sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (17, 18). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (19). 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 (19). Die Fatigue ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das deren Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (18, 20-22).

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 (23). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (24). Während Erbrechen eindeutig durch das Hervorbringen verdauter Nahrung oder Mageninhalt durch die Speiseröhre und aus dem Mund heraus beschrieben wird, ist eine Definition von Übelkeit eher ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder des Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann und oft mit einem widerwärtigen Geschmack oder Geruch verbunden ist (25). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (24).

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 (26). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich

wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (26). 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 (27, 28).

Atemnot (Dyspnoe)

Die Dyspnoe ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (29). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatienten als schlimm 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 (30). Schätzungen zu Folge leiden 30 bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (31, 32).

Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (33). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (34, 35). 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 die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt (34).

Finanzielle Schwierigkeiten

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie deren Bedeutung für Patienten und ihre Lebensqualität 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 (36).

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 (37). Krebspatienten werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren 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 (28).

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 (38). 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 (39), die Krebspatienten in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %.

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 (28).

Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (40). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (28, 41). Diese funktionale Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (42).

Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (43).

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 (28). In der Folge werden Lebensaktivitäten und soziale Interaktionen eingeschränkt, aus denen sich Beeinträchtigungen psychosozialer Faktoren ergeben können.

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Der Globale Gesundheitsstatus spiegelt ein gesamtheitliches Bild des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der Lebensqualität wider. Die Subskala trägt zu einer differenzierten und multidimensionalen Erfassung der Lebensqualität und wichtiger patientenrelevanter Informationen bei, die sich im globalen Gesundheitsstatus widerspiegeln.

Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35

Der EORTC QLQ-H&N35 beschreibt krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit Kopf- und Halstumoren und stellt einen Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30 dar. Er ist auf die Belange und Bedürfnisse von onkologischen Patienten mit Kopf- und Halstumoren abgestimmt und fokussiert hier auf die relevanten körperlichen, emotionalen und sozialen Probleme. Der EORTC QLQ-H&N35 wurde in zahlreichen Studien in mehreren Ländern getestet und hinsichtlich der Reliabilität und Validität geprüft (44-46).

Er umfasst 35 krankheitsspezifische Fragen, wobei jeweils auf die Beschwerdesymptomatik der vorangehenden Woche eingegangen wird. Dabei berichten die Patienten über die nachfolgend beschriebenen Symptome und wie stark sie diese während der letzten Woche empfunden haben. Der EORTC QLQ-H&N35 beinhaltet sieben Skalen, die sich auf Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, das öffentliche und soziale Umfeld sowie die Sexualität beziehen und sich aus mehreren Fragen zusammensetzen (Tabelle 4-3). Zusätzlich sind elf weitere Einzelfragen zu Zahnproblemen, Problemen beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme sowie Gewichtszunahme in den Fragebogen aufgenommen (47).

Tabelle 4-3: Skalen des EORTC QLQ-H&N35

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

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16).

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 und ihre Patientenrelevanz näher erläutert:

Schmerzen

Die Skala „Schmerz“ beinhaltet die Aspekte „Schmerzen im Mund“, „Schmerzen im Kiefer“, „wunde Stellen im Mund“ sowie „Halsschmerzen“ des EORTC QLQ-H&N35-Fragebogens. Schmerzen durch Kopf- und Halstumore werden oft unterschätzt und unterversorgt, obwohl diese sowohl vor, während als auch nach einer onkologischen Behandlung ein wesentliches Problem darstellen. Die häufigste Ursache für Schmerzen bei Patienten mit Kopf-Halskarzinomen ist eine orale Mukositis, die eine charakteristische Begleiterscheinung während einer Chemo- oder Strahlentherapie ist. Knapp 80 % der Patienten mit Kopf- und Halskarzinomen sind von einer Mukositis betroffen, wodurch sich die Lebensqualität des Patienten verschlechtert. Das Sprechen, Essen, Trinken und Schlucken fällt den Patienten aufgrund der Schmerzen zunehmend schwerer, sodass mitunter die Compliance und die Intensität der Dosierung gesenkt wird, was folglich eine Herabsetzung der Behandlungseffizienz nach sich zieht (48).

Schluckprobleme (Dysphagie)

Die Skala „Schluckprobleme“ beinhaltet die Aspekte „Probleme Flüssigkeiten zu schlucken“, „Probleme weiche Kost zu schlucken“, „Probleme feste Kost zu schlucken“ sowie „Verschlucken“. Grundsätzlich versteht man unter dem klinischen Bild einer Dysphagie eine vorübergehende oder permanente Störung der oralen Nahrungsaufnahme (49). Bei Patienten

mit Kopf- und Halstumoren können Dysphagien durch eine tumorbedingte Verengung des Hals- und Rachenraums, durch chirurgische Entfernung von Muskel-, Knochen-, Knorpel- und Nervenstrukturen oder als Folge antineoplastischer Mittel, einschließlich Strahlen- und/oder Chemotherapie, hervorgerufen werden (50). Kopf- und Halstumore können weitreichende Auswirkungen auf die Schluckfunktion eines Patienten haben (51). Zu den Symptomen einer Dysphagie zählen Schmerzen, Husten oder Erstickungsangst bei der Nahrungsaufnahme, vermehrte Schluckversuche und Kurzatmigkeit (49). Eine Dysphagie kann zudem die Genesung nach der Behandlung stark beeinträchtigen, da sie Aspirationspneumonie, Dehydrierung, Unterernährung, schlechte Wundheilung und verminderte Toleranz gegenüber medizinischen Behandlungen hervorrufen kann. Die Lebensqualität der Patienten wird zudem durch psychosoziale Auswirkungen verschlechtert. Diese beinhalten soziale Isolation durch die eingeschränkte Teilnahme oder Nichtteilnahme an gesellschaftlichen Mahlzeiten. Der Einsatz von Sondennahrung, Ernährungsumstellung, adaptive Ausstattung oder Rehabilitationsstrategien für eine sichere und adäquate Nahrungsaufnahme können die Aufmerksamkeit des Patientenumfelds auf sich ziehen und soziale Ängste auslösen. Die Abhängigkeit von medizinischen Dienstleistern und Familienangehörigen bei der Grundversorgung können für den Patienten und dessen Umfeld eine zusätzliche Belastung darstellen (50).

Gefühlsstörungen (Geschmacks- und Geruchssinn)

Die Skala „Gefühlsstörungen“ beinhaltet die Aspekte „Geschmacks- und Geruchssinn“. Störungen im Geschmacks- und Geruchssinn gehören zu den häufigsten und beschwerlichsten Symptomen bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren. Diese Störungen können in Art und Schweregrad variieren und werden von den Patienten unterschiedlich erlebt. Typische Merkmale sind das völlige Fehlen der Geruchs- und Geschmackssinne, verringerte oder erhöhte Sensibilität, Verzerrungen des normalen Geruchs- und Geschmacksempfindens, das Vorhandensein von Phantomgeruch oder -geschmack oder anhaltende bittere oder metallische Empfindungen. Dies kann zur eingeschränkten Teilnahme am gesellschaftlichen Leben und an Freizeitaktivitäten führen und Frustrationen und Enttäuschungen über das Essen bis hin zu depressiven Gefühlen auslösen. Gefühlsstörungen sind damit signifikante unabhängige Prädiktoren der Lebensqualität der Betroffenen (52).

Sprachprobleme

Die Skala „Sprachprobleme“ beinhaltet die Aspekte „Heiserkeit“, „Schwierigkeiten mit anderen Leuten zu sprechen“ sowie „Schwierigkeiten am Telefon zu sprechen“. Bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren kann sich sowohl der Tumor selbst als auch seine Behandlung mit kombinierter Chemoradiotherapie nachteilig auf die Stimm- und Sprachergebnisse auswirken. Bei Patienten mit Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Oropharynx beeinträchtigen die Tumore vor allem die Artikulation und/oder die Sprache der Patienten, während bei Patienten mit Kehlkopfkrebs oft die Stimmqualität negativ beeinflusst wird. Die Behandlungseffekte der (Chemo-) Radiotherapie auf die Sprach- und Stimmqualität sind in erster Linie von der Strahlendosis auf die gefährdeten Organe in der Umgebung des primären Tumors und der Lymphknoten abhängig. Wenn auch der Kehlkopf bestrahlt wird, kann eine Verschlechterung der Sprachqualität durch eine Beeinträchtigung der Stimmlippenvibration, eines

unvollständigen glottischen Verschlusses, unzureichender Schmierung/Trockenheit der Kehlkopfschleimhaut, Muskelatrophie, Fibrose, Hyperämie und/oder durch Erythem hervorgerufen werden. Patienten beschweren sich dabei oft über erhöhte Stimmanstrengung sowie Rauchigkeit und Heiserkeit der Stimme. Verminderte Sprachverständlichkeit und beeinträchtigte Artikulation kann sich auf die tägliche Interaktion der Patienten auswirken und funktionelle und psychosoziale Probleme hervorrufen, die mit einer verminderten Lebensqualität verbunden sind (53).

Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen

Die Skala „Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen“ beinhaltet die Aspekte „Allgemeine Schwierigkeiten beim Essen“, „Essen im Beisein der Familie oder anderer Personen“ sowie „Genießen einer Mahlzeit“. Wie im Abschnitt zur Dysphagie bereits ausgeführt, führen Kopf- und Halstumore in der Folge sehr häufig zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Unannehmlichkeiten beim Essen, wie Nahrungsaustritt aus Mund oder Nase und ständiges Verschlucken resultiert in sozialer Isolation (54), was wiederum die Lebensqualität der Patienten beeinflusst (55).

Probleme mit Sozialkontakten

Die Skala „Probleme mit Sozialkontakten“ beinhaltet die Aspekte „Erscheinungsbild“, „Schwierigkeiten im Umgang mit Familie“, „Schwierigkeiten im Umgang mit Freunden und anderen Personen“ sowie „Schwierigkeiten beim körperlichen Kontakt mit Familie oder Freunden“. Eine Beeinträchtigung oder gar der Verlust sozialer Kontakte hat ohne Zweifel negative Auswirkungen auf die Lebensqualität des Betroffenen. Insbesondere bei tumorbedingten nicht korrigierbaren Entstellungen im Gesicht oder auftretenden Sprachstörungen fällt es den Patienten schwer an sozialen Aktivitäten teilzunehmen (vgl. Abschnitt zu Sprachstörungen), was in zunehmender sozialer Isolation und einem depressiven Verlauf endet. Viele Patienten isolieren sich von der Außenwelt, da sie sich für ihr Aussehen schämen oder anderen nicht zur Last fallen möchten. Tatsächlich werden diese Patienten aber auch aufgrund von Angst oder Ekelgefühlen von den Mitmenschen ausgeschlossen. Kommt es gar zu einem Gewebszerfall durch weiteres Fortschreiten des Tumors, ist dies mit einem starken Geruch verbunden. Sozialkontakte sind dann zunehmend schwieriger bis unmöglich (56).

Verminderte Sexualität

Die Skala „Verminderte Sexualität“ beinhaltet die Aspekte „Interesse“ und „Erfüllung“. Vor allem Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren benötigen oftmals Operationen, Radiotherapien oder beides. Diese Behandlungen haben schädliche Auswirkungen auf die sexuelle Funktion der Krebspatienten (57). Obwohl noch ca. 85 % der Patienten mit Kopf- und Halstumoren ein moderates bis hohes Interesse an sexuellen Beziehungen haben, leidet die Mehrheit (58 %) unter Erregungsproblemen. Bei 58 % der Patienten finden gar keine sexuellen Aktivitäten mehr statt (57). Eine Beeinträchtigung der Sexualität wurde in einem großen Umfang mit einer Reduktion der Lebensqualität sowohl bei Gesunden als auch bei Krebspatienten assoziiert (58, 59). Auch in Studien mit Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurden Probleme mit Intimität und sexuelle Dysfunktion mit einer schlechteren Lebensqualität und allgemeiner Gesundheit in

Verbindung gebracht (60, 61). Beeinträchtigte oder fehlende Sexualität ist damit eine belastende Nebenwirkung für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

Im Folgenden werden die elf Einzelfragen des EORTC QLQ-H&N35 zu Zahnproblemen, Problemen beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme sowie Gewichtszunahme näher erläutert:

Zahnprobleme

Die Therapien zur Behandlung der Krebserkrankung (u. a. Operationen, Radiotherapien, Chemotherapien, Immuntherapien) können unerwünschte Nebenwirkungen mit unterschiedlichem Schweregrad im Bereich der Mundhöhle verursachen. Typische Folgekomplikationen sind entzündliche Parodontopathien, unspezifische Weichteilinfektionen, die orale Candidiasis, die orale Mukositis, die infizierte Osteoradionekrose sowie die so genannte radiogene Karies. Die radiogene Karies führt in der Regel zu einer ausgedehnten Destruktion der Zähne, so dass diese entfernt werden müssen. Zahnextraktionen in bestrahlten Knochen (insbesondere im Unterkiefer) können zu Osteradionekreose führen, welche die schwerste Strahlenfolge darstellt (62, 63). Während viele Nebenwirkungen der Krebsbehandlung nach ein bis drei Jahren wieder verschwinden, haben der Zustand der Zähne und die Zahnerhaltung einen anhaltenden Einfluss auf die subjektive Lebensqualität (64).

Probleme beim Mundöffnen (Trismus)

Ein Trismus ist definiert als eine progressive tonische Kontraktion der Kaumuskulatur, was zu Problemen beim Mundöffnen führt (65). Laut Definition liegt ein Trismus vor, wenn der Patient seinen Mund weniger als 35 mm öffnen kann. Ungefähr 5-38 % der Patienten mit Kopf- und Halstumoren leiden an Trismus – jüngste Recherchen weisen jedoch auf eine deutlich höhere Inzidenz (38-42 %) hin. Ein Trismus kann zu Schwierigkeiten beim Beißen, Kauen, Sprechen und Lachen führen. Außerdem kann ein Trismus die Mundhygiene verschlechtern, was zu Karies und Parodontitis führt. Ein Trismus beeinträchtigt daher die allgemeine Lebensqualität der Patienten mit Kopf- und Halstumoren stark und kann zu einer Depression nach der Behandlung führen (65, 66).

Mundtrockenheit, klebriger Speichel

Die häufigste durch die Bestrahlung der Kopf-Hals-Region verursachte Nebenwirkung ist die Mundtrockenheit, welche die Lebensqualität dieser Patienten dauerhaft beeinträchtigt. Ursache für die Mundtrockenheit ist die dosisabhängige Schädigung der im Bestrahlungsfeld liegenden Speicheldrüsen. Da die serösen Speicheldrüsen zuerst betroffen sind, tritt zunächst ein Zäherwerden des Speichels auf, das im weiteren Verlauf der Strahlentherapie in der Regel in eine unterschiedlich ausgeprägte Mundtrockenheit resultiert. Bei hohen Strahlendosen ist eine Wiederherstellung der Drüsenfunktion nicht mehr möglich. Die fehlende Befeuchtung durch den Speichel verursacht Probleme beim Sprechen und Essen. Darüber hinaus hat eine Mundtrockenheit gravierende Folgen für die Zahngesundheit. Aufgrund der Verminderung der Speichelproduktion und der Veränderung der Speichelzusammensetzung, haben Patienten eine

ausgeprägte Kariesneigung, die ohne adäquate Behandlung innerhalb weniger Jahre zu einem vollständigen Zahnverlust führen kann (siehe auch Abschnitt zu Zahnproblemen) (62, 67).

Husten

Patienten mit Schluckbeschwerden haben ein erhöhtes Risiko für Aspiration (68). Darunter versteht man das Eindringen von Essen oder Trinken in die Atemwege. In der Folge kommt es bei den betroffenen Patienten oftmals zu einem starken Husten mit Abhusten während oder nach dem Schlucken. Dies geht während der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme mit einem Erstickungsgefühl einher. Langfristig führt das kontinuierliche Husten bei den Patienten zu Halsschmerzen und Schmerzen im Brustraum (69).

Krankheitsgefühl

Physische Beeinträchtigungen wie Schmerzen, Übelkeit oder extreme Müdigkeit führen häufig dazu, dass Krebspatienten auch emotionalem und psychosozialem Stress ausgesetzt sind. Krankheiten und Schmerzen können einen negativen Effekt auf das Gehirn und damit auf das Wohlbefinden und allgemeine Krankheitsgefühl des Patienten haben (70). Die Sorge vor der Zukunft, dem Leid und dem Tod ruft häufig eine tiefe Angst mit einer klinischen Depression hervor (71). Durch das anhaltende physische und seelische Krankheitsgefühl wird die Lebensqualität des Patienten stark beeinträchtigt.

Schmerzmitteleinnahme

Schmerzen haben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und fast jeder Patient wünscht sich eine weitgehende oder völlige Schmerzfreiheit (56). Etwa zwei Drittel aller onkologischen Patienten im ambulanten Bereich leiden an Schmerzen, die nur teilweise durch eine angemessene Schmerzmedikation behandelt werden können (72). Häufig werden von Patienten Ängste in Bezug auf eine Schmerzmittel- oder Morphinabhängigkeit geäußert. Außerdem haben viele Patienten davor Angst, dass Sie sich zu schnell an diese starken Schmerzmittel gewöhnen könnten und für sie zu einem späteren Zeitpunkt (bei noch stärkeren Schmerzen) keine wirksamen Schmerzmittel mehr zur Verfügung stünden. Aus diesem Grund ertragen manche Patienten unnötig Schmerzen (56).

Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsveränderung

Patienten mit Kopf-Hals Tumoren weisen oft eine Ernährungsstörung auf. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Von Bedeutung ist hierbei, dass die Patienten oft in einem schlechten Ausgangsernährungszustand zur Zeit der Diagnose und vor dem Start der Therapie sind. Dies kann einerseits an der Grunderkrankung und der diesbezüglich erfolgten Therapie liegen, anderseits aber auch an dem speziellen Problemklientel, aus dem diese Patienten häufig stammen (56). Darüber hinaus verursacht oder verschlimmert eine Chemo-Radiotherapie die Symptome, wie die Veränderung des Geschmackssinnes, Mukositis, Mundtrockenheit, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, was zu einer Verschlechterung der Unterernährung führt (73). Bei den meisten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren kann daher auf eine individuelle Ernährungstherapie nicht verzichtet werden. Dem Patienten sollte seinem Ernährungszustand entsprechend eine hochkalorische Diät oder eine supplementäre Kost zugeführt werden, damit der Patient eine ausreichende und ausgewogene Zufuhr von Proteinen und Kohlenhydraten

erhält. Bei vielen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wird sich, gerade im Falle eines Rezidivs, wegen des vorbestehenden Passagehindernisses, eine adäquate Ernährung auf Dauer nur als hochkalorische Zusatzernährung über eine Sonde zuführen lassen (56). Insgesamt führt eine Unter- bzw. Mangelernährung zu einer schlechteren Lebensqualität bei Krebspatienten – insbesondere bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, welche schwer zu behandeln sind. Ein besserer Ernährungszustand ist dementsprechend auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert (74). In einer Studie von Petruson et al. (2005) wurde gezeigt, dass Patienten mit einem Gewichtsverlust von 10 % über einen Zeitraum von 6 Monaten auch eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Lebensqualität aufwiesen (75).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (76). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (77). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating for their current health-related quality of life state" dar (78). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

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

Nebenwirkungen

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Nebenwirkungen zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter

patientenrelevanter Endpunkt (4). Folgende Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet:

Unerwünschte Ereignisse

Diese umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) werden einzelne SOC [kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0] betrachtet. Für die signifikanten SOC werden die dokumentierten bevorzugten Begriffe (PT) nach folgender Systematik dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC): Häufigkeit der PT ≥ 10 %
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC): Häufigkeit der PT ≥ 1 %
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC): Häufigkeit der PT ≥ 2 %
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC): Häufigkeit der PT ≥ 1 %

Der Vollständigkeit halber sind die gesamten PT dennoch abgelegt (Anhang 4-G2).

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Es werden AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) dargestellt.

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 Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen 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 die sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Datenschnitt vom 17. Oktober 2017 (Interimsanalyse I):

Die erste präspezifierte Interimsanalyse wurde am 17. Oktober 2017 durchgeführt, als alle Patienten die Möglichkeit hatten, mindestens 9 Monate lang beobachtet zu werden. Unter der Annahme, dass die Rekrutierung von 825 Patienten 21 Monate dauert, war die erste Interimsanalyse 30 Monate nach Studienbeginn geplant.

Primäres Ziel der ersten Interimsanalyse war der Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab (als Monotherapie oder als Kombinationstherapie) im Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. Auch der Nachweis der Überlegenheit im Endpunkt Gesamtüberleben war Ziel der primären Interimsanalyse. Die erwarteten Ereigniszahlen für alle Hypothesen der Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben zur ersten Interimsanalyse können Tabelle 4-4 entnommen werden.

Da bei der ersten Interimsanalyse noch keine Überlegenheit im Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gezeigt werden konnte, erfolgte eine zweite, finale Auswertung des Endpunkts zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse.

Datenschnitt vom 13. Juni 2018 (Interimsanalyse II):

Die zweite präspezifierte Interimsanalyse wurde am 13. Juni 2018 durchgeführt, als alle Patienten die Möglichkeit hatten, mindestens 17 Monate lang beobachtet zu werden. Unter der Annahme, dass die Rekrutierung von 825 Patienten 21 Monate dauert, war die zweite Interimsanalyse 38 Monate nach Studienbeginn geplant.

Primäres Ziel der zweiten Interimsanalyse war der Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab (als Monotherapie oder als Kombinationstherapie) im Endpunkt Gesamtüberleben. Da bei der ersten Interimsanalyse noch keine Überlegenheit im Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gezeigt werden konnte, erfolgte eine

zweite, finale Auswertung des Endpunkts zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse. Die erwarteten Ereigniszahlen für alle Hypothesen der Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben zur zweiten Interimsanalyse können Tabelle 4-4 entnommen werden.

Die Ergebnisse der präspezifizierten zweiten Interimsanalyse werden ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt.

Datenschnitt vom 25. Februar 2019 (Finale Analyse):

Die finale Analyse wurde am 25. Februar 2019 durchgeführt, als alle Patienten die Möglichkeit hatten, mindestens 23 Monate lang beobachtet zu werden. Die finale Analyse war etwa 44 Monate nach Studienbeginn geplant.

Primäres Ziel der finalen Analyse war der Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab (als Monotherapie oder als Kombinationstherapie) im Endpunkt Gesamtüberleben. Die erwarteten Ereigniszahlen für alle Hypothesen des Endpunkts Gesamtüberleben zur finalen Analyse können Tabelle 4-4 entnommen werden.

Die Ergebnisse in Modul 4 (Effektschätzer und Subgruppenanalysen) sowie die Ableitung des Zusatznutzens basieren auf dem finalen Datenschnitt, da dieser eine längere Beobachtungsdauer im Vergleich zur Interimsanalyse II aufweist und mit geringem Verzerrungspotenzial den höchsten Informationsgehalt bietet.

Tabelle 4-4: Übersicht der erwarteten Ereigniszahlen für die unterschiedlichen Auswertungszeitpunkte

	Erwartete Ereigniszahlen (zwischen einer Prüfintervention und der Standardbehandlung)					
	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung			**Gesamtüberleben**		
	CPS ≥ 20	**CPS ≥ 1**	**Gesamt**	**CPS ≥ 20**	**CPS ≥ 1**	**Gesamt**
Interimsanalyse I	211	337	423	171	278	352
Interimsanalyse II	237	378	474	205	332	421
Finale Analyse	-	-	-	222	359	455
CPS: Combined Positive Score						

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Die Analysemethode innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zu der Analysemethode des jeweiligen dazugehörigen Endpunkts durchgeführt. Hiervon abzugrenzen ist die Analysemethode des Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, die im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

Time To Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptananalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden mit Hilfe von Ereigniszeit (TTE)-Analysen ausgewertet.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie KEYNOTE 048 und ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten die zum Datenschnitt vom 25. Februar 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.

Das HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %). Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus → HPV-Status → PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 beträgt.

Der Anteil an Patienten, die wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung unter der Behandlung mit Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU auf eine anti-PD-1/PD-L1-Therapie gewechselt haben, beeinflusst die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Patienten mit einer anti-PD-1/PD-L1-Therapie als Folgetherapie haben eine höhere Wahrscheinlichkeit länger zu leben als Patienten ohne eine solche Folgetherapie. Das kann zu einer Überschätzung des Therapieeffekts von Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU führen. Als Folge wird der Therapieeffekt von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU in der Auswertung der ITT-Analyse unterschätzt. Um den Einfluss eines Therapiewechsels zu untersuchen, wurden daher Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Methodik hierzu siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Neben dem Endpunkt Gesamtüberleben werden weitere Wirksamkeitsendpunkte ergänzend dargestellt:

Der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Falls das Fortschreiten der Krebserkrankung zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Weitere Zensierungsregeln können Tabelle 4-5 entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Review-Komitee gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

Das HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %). Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus → HPV-Status → PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 beträgt.

Tabelle 4-5: Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Studie KEYNOTE 048

Situation	**Analyse**
Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung hat noch nicht begonnen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung
Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung hat begonnen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor der neuen Antikrebsbehandlung
Keine Progression und kein Tod; ≥ 2 aufeinanderfolgende verpasste Krankheitsbewertungen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung
Progression oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 verpassten Krankheitsbewertung	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes
Progression oder Tod dokumentiert zu jeder Zeit nach ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Der Endpunkt wird mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %). Es wird das Relative Risiko mit zugehörigen 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) dargestellt. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio anstatt dem Relativen Risiko angegeben. Strata werden bei niedrigen Ereigniszahlen kombiniert, analog wie für das Gesamtüberleben beschrieben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mit Hilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (79). Die Analyse ist stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %). Strata werden bei niedrigen Ereigniszahlen kombiniert, analog wie für das Gesamtüberleben beschrieben. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).

Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Weitere Zensierungsregeln können Tabelle 4-6

entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).

Für die Endpunkte Dauer des Ansprechens sowie Zeit bis zum Ansprechen wird der Median dargestellt. Die mediane Dauer des Ansprechens wird mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. In die Analyse wurden nur Patienten eingeschlossen, die ein komplettes oder partielles Ansprechen hatten Es wird außerdem die Anzahl der Patienten inklusive Prozentangaben mit einem Ansprechen ≥ 12 Monaten dargestellt.

Tabelle 4-6: Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Dauer des Ansprechens für die Studie KEYNOTE 048

Situation	**Zeitpunkt der Progression oder der Zensierung**	**Ergebnis**
Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung hat noch nicht begonnen	Letzte adäquate Krankheitsbewertung	Zensiert (kein Ereignis)
Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung hat begonnen	Letzte adäquate Krankheitsbewertung vor dem Start der neuen Antikrebsbehandlung	Zensiert (kein Ereignis)
Tod oder Progression nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden verpassten Krankheitsbewertungen	Letzte adäquate Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 verpassten adäquaten Krankheitsbewertungen	Zensiert (kein Ereignis)
Tod oder Progression nach ≤ 1 verpassten adäquaten Krankheitsbewertung	Progression oder Tod	Ende des Ansprechens (Ereignis)

Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für jede Subskala der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und die EQ-5D VAS dargestellt. Von einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PRO) um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-H&N35 bzw. um 7 Punkte/10 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtert UND zusätzlich die darauffolgende Erhebung diese Verschlechterung bestätigt.
Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).

Das HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung als Kovariate,

stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %).

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt vom 25. Februar 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

Onkologische Folgetherapien, die kein Startdatum oder ein Startdatum vor dem Enddatum der letzten Studienmedikation haben, werden nicht als Folgetherapie betrachtet. Die Folgetherapien „Allantoin“, „Doxycyclinhyclat“, „Sargramostim“, „Zoledronsäure“, „Leucovorin Calcium“ und „Oteracil-Kalium“ werden klinisch nicht als Krebstherapien angesehen und folglich nicht als onkologische systemische Folgetherapie berücksichtigt.
Das HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %). Strata werden bei niedrigen Ereigniszahlen kombiniert, analog wie für das Gesamtüberleben beschrieben.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 25. Februar 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

Nebenwirkungen

Die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird operationalisiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschten Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.

Alle unerwünschten Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert (80). Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“, die nicht im Zusammenhang mit dem Medikament stehen, werden wie im Studienbericht bei der Auswertung von unerwünschten Ereignissen ausgeschlossen.

Das HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung als Kovariate.

Deskriptive Analysen

Für die Nebenanalysen wird ergänzend zu den TTE-Analysen für alle durch Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D VAS) erhobenen Endpunkte eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil) sowie Minimum und Maximum tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der Mittelwerte (inkl. 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

[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.*

Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen der Auswertung der Studie KEYNOTE 048 werden Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Während die Hauptanalyse auf Grundlage der ITT-Population erfolgt, werden deren Ergebnisse anhand von weiteren Analyseformen auf Robustheit hin überprüft. Im Fokus steht die Untersuchung einer möglichen Unsicherheit durch Therapiewechsel vom Kontrollarm zu einer anti-PD-1/PD-L1-Therapie.

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

- Zweistufiges Verfahren („Two-stage“ Modell) (81): Die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe.

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

- Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell (82): Das Modell basiert auf der Annahme, dass der Behandlungseffekt von Pembrolizumab konstant und unabhängig davon ist, ob die Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Therapiewechsels begonnen hat.

Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 beim Gesamtüberleben berichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (4). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

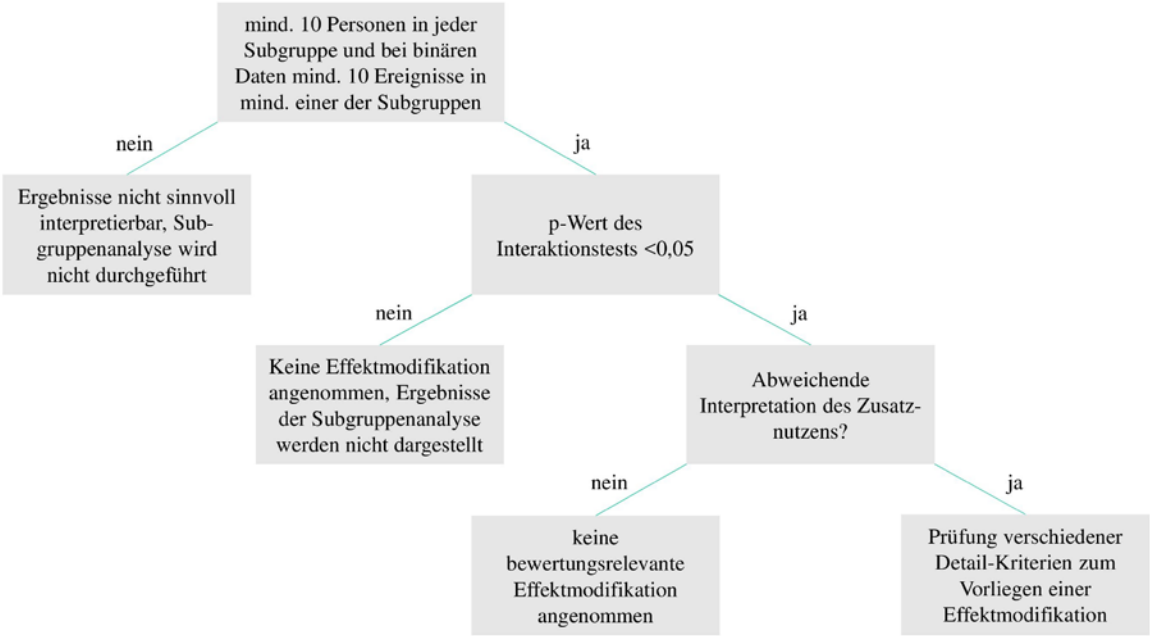


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung]

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mit Hilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Für das vorliegende Dossier wird hierfür die Cochran‘s-Q-Statistik verwendet. 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 (4):

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0

	Pembrolizumab + Chemotherapie[a]		**Cetuximab + Chemotherapie[a]**	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4
a: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU				

	Pembrolizumab + Chemotherapie[a]		**Cetuximab + Chemotherapie[a]**	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis
5-FU: 5-Fluorouracil; N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis				

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$.
- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 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 (siehe folgender Abschnitt) und getrennt nach Endpunkten tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0{,}05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1) relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenergebnisse im Ergebnisteil dieses Modul 4 wird dann verzichtet. Zur formalen Vollständigkeit und um eine vollständige Nutzenbewertung bei abweichender Entscheidung des G-BA zu ermöglichen, werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstests in Anhang 4-G3 ergänzend beigelegt.

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

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1) 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 Interaktionstest 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 (83, 84):

- 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 erfolgt gemäß VerfO des G-BA eine Darstellung der Ergebnisse für folgende Subgruppen:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- HPV-Status (positiv vs. negativ)
- PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %)
- PD-L1 CPS Status (< 20 vs. ≥ 20)
- Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)
- Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)
- Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-8: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 048

Subgruppenmerkmal	**Primärer Studienendpunkt (Gesamtüberleben)**	**Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte**
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
ECOG-Leistungsstatus[a,b] (0 vs. 1)	Präspezifiziert	Post hoc
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	Präspezifiziert	Post hoc
HPV-Status[a] (positiv vs. negativ)	Präspezifiziert	Post hoc
PD-L1 TPS Status[a] (< 50 % vs. ≥ 50 %)	Post hoc	Post hoc
PD-L1 CPS Status (< 20 vs. ≥ 20)	Post hoc	Post hoc
Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)	Präspezifiziert	Post hoc
Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)	Präspezifiziert	Post hoc
Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)	Präspezifiziert	Post hoc

a: Stratifizierungsfaktoren
b: ECOG-Leistungsstatus:
(0) Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung;
(1) Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich.
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

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

[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.*

werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

---

[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.*

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 048	ja	ja	laufend	Geschätzte Dauer: 47 Monate[a]	<u>Interventionsarm I:</u> • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND • Platin (Cisplatin 100 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen ODER Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen) UND • 5-FU 1.000 mg/m^2/Tag i. v. an Tag 1–4 eines 3-wöchigen Zyklus <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> EXTREME-Regime: • Cetuximab 400 mg/m^2 i. v. an Tag 1 des ersten Zyklus, dann 250 mg/m^2 i. v. einmal wöchentlich UND • Platin (Cisplatin 100 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen ODER Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen) UND • 5-FU 1.000 mg/m^2/Tag i. v. an Tag 1–4 eines 3-wöchigen Zyklus
KEYNOTE 147[b]	nein	ja[c]	abgeschlossen	Geschätzte Dauer: 36 Monate[a]	<u>Interventionsarm I:</u> • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
					• Acalabrutinib 100 mg oral zweimal täglich Interventionsarm II: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 669[b]	nein	ja	abgeschlossen	Geschätzte Dauer: 8 Monate[a]	Interventionsarm I: • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND • Epacadostat 100 mg oral zweimal täglich Interventionsarm II: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: EXTREME-Regime: • Cetuximab 400 mg/m^2 i. v. an Tag 1 des ersten Zyklus, dann 250 mg/m^2 i. v. einmal wöchentlich UND • Platin (Cisplatin 100 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen ODER Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen) UND • 5-FU 1.000 mg/m^2/Tag i. v. an Tag 1–4 eines 3-wöchigen Zyklus
KEYNOTE 717 (IMPORTANCE)	nein	ja[c]	laufend	Geschätzte Dauer: 41 Monate[a]	Interventionsarm: • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND • Radiotherapie (12 x 3 Gy) Kontrollarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYSTROKE	nein	ja[c]	laufend	Geschätzte Dauer: 68 Monate[a]	<u>Interventionsarm:</u> • Radiotherapie UND • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Radiotherapie
NCT02318771	nein	ja[c]	laufend	Geschätzte Dauer: 58 Monate[a]	*Kohorte mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region* <u>Interventionsarm I:</u> • Radiotherapie (eine Fraktion, 8 Gy) an Tag 1, gefolgt von einer Biopsie nach 3-10 Tagen UND • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen ab Tag 0-7 nach der Biopsie <u>Interventionsarm II:</u> • Radiotherapie (fünf Fraktionen, 4 Gy) an Tagen 1-5, gefolgt von Biopsie nach 3-10 Tagen UND • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen ab Tag 0-7 nach der Biopsie <u>Interventionsarm III:</u> • Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 und danach alle drei Wochen UND • Radiotherapie (eine Fraktion, 8 Gy) an Tag 1, gefolgt von einer Biopsie

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Interventionsarm IV: • Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 und danach alle drei Wochen UND Radiotherapie (fünf Fraktionen, 4 Gy) an Tagen 1-5
NCT03813394[d]	nein	ja[c]	laufend	Geschätzte Dauer: 46 Monate[a]	Interventionsarm I: • Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND • Bevacizumab Interventionsarm II: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen

a: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels / der primären Studienziele.

b: Bei den Studien KEYNOTE 147 und KEYNOTE 669 wurde die Rekrutierung in die jeweilige Studie vorzeitig eingestellt. Die Patienten, die vor Beendigung der Rekrutierung eingeschrieben waren, wurden bis zum Studienende beobachtet.

c: Finanzieller Sponsor

d: Die Studie NCT03813394 untersucht nur Patienten mit Nasopharynxkarzinom, welches meist als eigene Entität betrachtet wird und für das es auch getrennte Therapieempfehlungen gibt (siehe Abschnitt 3.2.1 in Modul 3A).

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 4-9 ist der 07.Oktober 2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
KEYNOTE 147	Nicht E2
KEYNOTE 669	Nicht E2
KEYNOTE 717	Nicht E2
KEYSTROKE	Nicht E2
NCT02318771	Nicht E2
NCT03813394	Nicht E2
E2: Prüfintervention	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 07. Oktober 2019 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 592 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 97) wurden die verbleibenden 495 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und − soweit vorhanden − Abstracts wurden 461 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 34 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 34 Publikationen erfüllten drei Publikationen die Einschlusskriterien

(Abbildung 2). Es handelt sich hierbei um die Studienregistereinträge der Studie KEYNOTE 048 aus den Registern ClinicalTrials.gov und ICTRP (85-87).

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

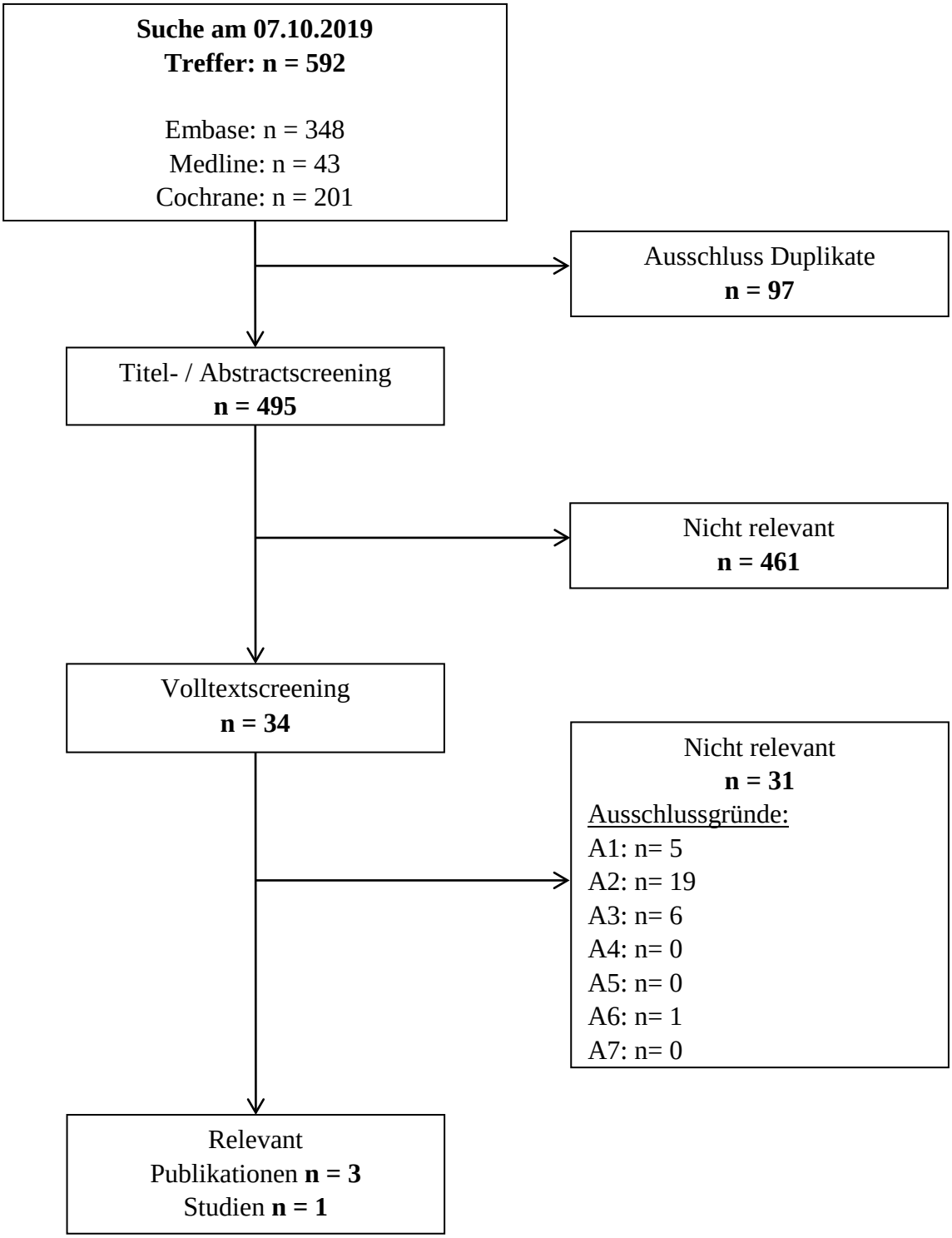


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 14. Oktober 2019 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde 1 relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-11). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-11: 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 048	ClinicalTrials.gov (85), EU-CTR (88), ICTRP (86, 87, 89), PharmNet.Bund (90)	ja	ja[b]	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Es handelt sich hierbei um die Studienregistereinträge der Studie KEYNOTE 048 aus den Registern ClinicalTrials.gov und ICTRP. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 4-11 ist der 14. Oktober 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 4.1 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 4-12: 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)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 048	ja	ja	nein	ja (91)	ja (85-90)	ja[d] (85-87)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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 4.1 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Es handelt sich hierbei um die Studienregistereinträge der Studie KEYNOTE 048 aus den Registern ClinicalTrials.gov. und ICTRP.
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

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 4-13: 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 048	Randomisiert Aktivkontrolliert Phase III Offen Multizentrisch	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region.[a]	**Gesamtpopulation** Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[c] = 281) Cetuximab + Chemotherapie[b] (N[c] = 278) Davon relevante Subpopulation: **Subpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1** Pembrolizumab + Chemotherapie[b] (N[d] = 242) Cetuximab + Chemotherapie[b] (N[d] = 235)	Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: Bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Noncompliance der Studienteilnehmer, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Schwangerschaft, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab[e] + Chemotherapie[b]	228 Studienzentren in 37 Ländern: Argentinien (4) Australien (7) Brasilien (10) Chile (3) Dänemark (3) Deutschland (3) Estland (2) Finnland (1) Griechenland (4) Hong Kong (1) Israel (5) Italien (6) Japan (24) Kanada (7) Kolumbien (2) Lettland (2) Malaysia (2) Mexiko (4) Niederlande (4) Norwegen (2) Österreich (3) Peru (3) Phillippinen (5) Polen (1)	Primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Sekundäre Endpunkte: Krankheitssymptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30), Objektive Ansprechrate, Nebenwirkungen Explorative Endpunkte: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Dauer des Ansprechens

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	Russland (6) Schweden (3) Schweiz (3) Singapur (1) Spanien (5) Südafrika (9) Taiwan (5) Thailand (3) Tschechien (6) Türkei (5) Ungarn (8) Vereinigtes Königreich (3) Vereinigte Staaten (63) Beginn: 01. April 2015 Interimsanalyse I: 17. Oktober 2017[f] Interimsanalyse II: 13. Juni 2018[f] Finaler Datenschnitt: 25. Februar 2019[f]	

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

a: Die Studie KEYNOTE 48 umfasste alle Patienten, unabhängig der PD-L1-Expression. Die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population lautet: Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1).

b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU

c: Anzahl der Patienten: ITT

d: Anzahl der Patienten: ITT, Subpopulation mit CPS ≥ 1

e: Patienten die nach 24-monatiger Therapie die Studienbehandlung abbrechen, aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutzbarer Toxizität, oder Patienten die ein komplettes Ansprechen erreicht haben und die Studienbehandlung abbrechen, können die Behandlung für ein weiteres Jahr bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung wieder aufnehmen.

f: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund des längeren Beobachtungsdauer der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) herangezogen. Die Ergebnisse der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) werden ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt. Da bei der ersten Interimsanalyse noch keine Überlegenheit im Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gezeigt werden konnte, erfolgten keine weiteren Auswertungen zu diesem Datenschnitt. Daher wird dieser Datenschnitt im Dossier nicht dargestellt.

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ITT: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala

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

Studie	**Pembrolizumab + Chemotherapie[a]**	**Cetuximab + Chemotherapie[a]**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 048	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13) + Carboplatin AUC 5 als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für sechs Zyklen *oder* Cisplatin 100 mg/m² KOF als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für sechs Zyklen + 5-FU 1.000 mg/m² KOF an den Tagen 1-4 als i. v. Dauerinfusion über 24 Stunden; alle drei Wochen für sechs Zyklen	Cetuximab 400 mg/m² KOF als Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus als 120-minütige i. v. Infusion, gefolgt von 250 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 als 60-minütige Infusion alle drei Wochen + Carboplatin AUC 5 als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für sechs Zyklen *oder* Cisplatin 100 mg/m² KOF als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für sechs Zyklen + 5-FU 1.000 mg/m² KOF an den Tagen 1-4 als i. v. Dauerinfusion über 24 Stunden; alle drei Wochen für sechs Zyklen	Erlaubte Begleittherapien: Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Begleittherapien während der Screening- und Behandlungsphase: • Antineoplastische systemische Chemotherapie oder Biologika • Andere Immuntherapien als Pembrolizumab • Andere Chemotherapien • Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab • Strahlentherapie • Lebendimpfstoffe • Systemische Gluko-kortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines Ereignisses von klinischem Interesse mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie

a: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
5-FU: 5-Fluorouracil; AUC: Area under the Curve; i. v. intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	**Studie: KEYNOTE 048[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 242	**Cetuximab + Chemotherapie[b]** N[c] = 235
Geschlecht, n (%)		
Männlich	188 (77,7)	203 (86,4)
Weiblich	54 (22,3)	32 (13,6)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	60,6 (9,9)	60,8 (10,3)
Median (Q1; Q3)	61,0 (55,0; 68,0)	61,0 (54,0; 68,0)
Min, Max	20,0; 85,0	24,0; 84,0
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	153 (63,2)	152 (64,7)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 048[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 242	Cetuximab + Chemotherapie[b] N[c] = 235
≥ 65 Jahre	89 (36,8)	83 (35,3)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	178 (73,6)	173 (73,6)
Nicht-Weiß	64 (26,4)	61 (26,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,4)
Geographische Region, n(%)		
Nordamerika	53 (21,9)	51 (21,7)
Europa	76 (31,4)	82 (34,9)
Rest der Welt	113 (46,7)	102 (43,4)
Raucherstatus, n (%)		
Nie	50 (20,7)	58 (24,7)
Ehemalig	143 (59,1)	142 (60,4)
Aktiv	49 (20,2)	33 (14,0)
Fehlend	0 (0,0)	2 (0,9)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	92 (38,0)	94 (40,0)
1	150 (62,0)	141 (60,0)
HPV-Status, n (%)		
Positiv	53 (21,9)	50 (21,3)
Negativ	189 (78,1)	185 (78,7)
PD-L1 TPS Status, n (%)		
TPS<50%	176 (72,7)	173 (73,6)
TPS ≥ 50 %	66 (27,3)	62 (26,4)
PD-L1 CPS Status (CPS ≥20), n (%)		
CPS < 20	115 (47,5)	123 (52,3)
CPS ≥ 20	126 (52,1)	110 (46,8)
Fehlend	1 (0,4)	2 (0,9)
Tumorgröße zu Studienbeginn (mm), n (%)		
≥ Median	128 (52,9)	102 (43,4)
< Median	95 (39,3)	116 (49,4)
Fehlend	19 (7,9)	17 (7,2)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	223	218
Mittelwert (SD)	82,7 (59,8)	72,9 (58,7)
Median (Q1; Q3)	68,1 (40,7; 109,7)	56,0 (31,8; 92,0)
Min, Max	12,4; 385,4	10,4; 418,6
Krankheitsstatus, n (%)		
Metastasierend	173 (71,5)	154 (65,5)
Rezidivierend	65 (26,9)	78 (33,2)
Keine	4 (1,7)	3 (1,3)
Ausdehnung des Primärtumors, n (%)		
T0	33 (13,6)	33 (14,0)
T1	18 (7,4)	9 (3,8)
T1A	1 (0,4)	0 (0,0)
T2	38 (15,7)	42 (17,9)
T3	33 (13,6)	31 (13,2)
T3A	0 (0,0)	0 (0,0)
T3B	0 (0,0)	1 (0,4)
T4	31 (12,8)	43 (18,3)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 048[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 242	**Cetuximab + Chemotherapie[b]** N[c] = 235
T4a	48 (19,8)	39 (16,6)
T4b	11 (4,5)	20 (8,5)
Tx	29 (12,0)	17 (7,2)
Ausmaß des Lymphknotenbefalls, n (%)		
N0	64 (26,4)	63 (26,8)
N1	33 (13,6)	41 (17,4)
N2	114 (47,1)	102 (43,4)
N3	20 (8,3)	23 (9,8)
NX	11 (4,5)	6 (2,6)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
M0	69 (28,5)	81 (34,5)
M1	173 (71,5)	154 (65,5)
Krankheitsstadium, n (%)		
II	0 (0,0)	0 (0,0)
III	14 (5,8)	10 (4,3)
IVA	42 (17,4)	54 (23,0)
IVB	13 (5,4)	17 (7,2)
IVC	173 (71,5)	154 (65,5)
Lokalisation des Primärtumors - Mundhöhle, n (%)		
Ja	77 (31,8)	73 (31,1)
Nein	165 (68,2)	162 (68,9)
Lokalisation des Primärtumors - Larynx, n (%)		
Ja	37 (15,3)	48 (20,4)
Nein	205 (84,7)	187 (79,6)
Lokalisation des Primärtumors - Hypopharynx, n (%)		
Ja	33 (13,6)	30 (12,8)
Nein	209 (86,4)	205 (87,2)
Lokalisation des Primärtumors - Oropharynx, n (%)		
Ja	98 (40,5)	88 (37,4)
Nein	144 (59,5)	147 (62,6)
Zeit seit der letzten Platintherapie (Tage)		
Patienten mit Daten	109	113
Mittelwert (SD)	734,4 (939,9)	866,8 (883,0)
Median (Q1; Q3)	441,0 (333,0; 713,0)	575,0 (350,0; 1041,0)
Min, Max	146,0; 6278,0	201,0; 6817,0
Zeit seit vorheriger systemischer Therapie (Tage)		
Patienten mit Daten	118	118
Mittelwert (SD)	705,3 (905,8)	851,8 (863,8)
Median (Q1; Q3)	440,0 (312,0; 681,0)	601,0 (350,0; 1011,0)
Min, Max	146,0; 6278,0	201,0; 6817,0
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	26,3 (34,5)	31,6 (37,5)
Median (Q1; Q3)	16,4 (8,1; 27,8)	20,1 (11,8; 38,5)
Min, Max	0,3; 209,1	0,9; 229,2

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; TPS: Tumor Proportion Score.

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.

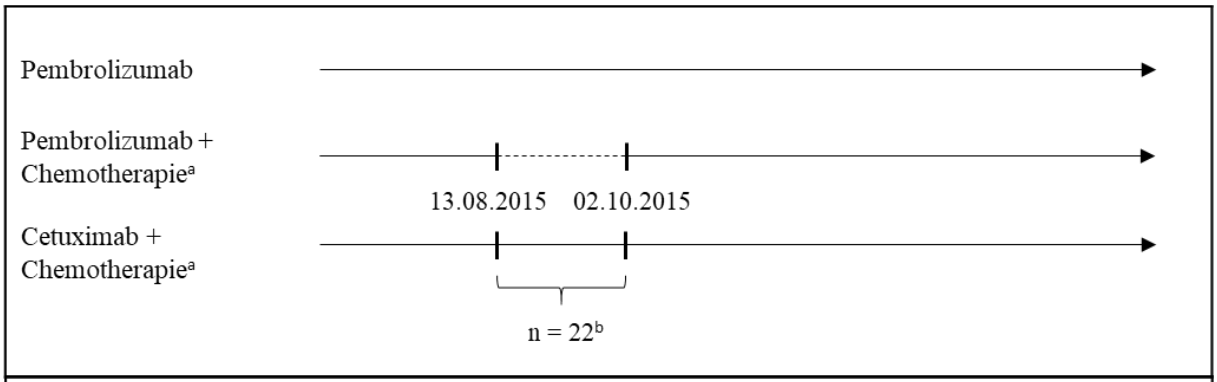
Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 048 identifiziert.

Die Studie KEYNOTE 048 ist eine randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %) in die drei Studienarme.

Die Randomisierung in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) wurde am 13. August 2015 unterbrochen. Nach Bewertung der Sicherheitsdaten und der anschließenden Empfehlung durch das externe Data Monitoring Komitee, wurde die Randomisierung am 02. Oktober 2015 fortgesetzt. Daher war der zeitliche Verlauf der Randomisierung in den Interventions- und Kontrollarm der Studie zwischen dem 13. August 2015 und dem 02. Oktober 2015 nicht synchron. Alle Patienten die während der Unterbrechungsphase in den Kontrollarm Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU randomisiert wurden (n = 22), werden für den Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU, gemäß dem ITT-Prinzip, ausgeschlossen (siehe Abbildung 3). Da die Unterbrechung und die damit einhergehende Anpassung der ITT Population nur im Anwendungsgebiet B (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) auftrat, resultiert diese Einschränkung in einer zahlenmäßigen Diskrepanz zwischen der ITT-Population der Kontrollarme von Anwendungsgebiet A (N = 300) und Anwendungsgebiet B (N = 278). In die Sicherheitsauswertungen werden alle Patienten einbezogen. Infolgedessen ist die Anzahl der Patienten im Kontrollarm bei den Sicherheitsauswertungen höher als bei den Wirksamkeitsauswertungen.



a: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
b: Anzahl der Patienten, die während der Unterbrechung (13. August 2015 bis 02. Oktober 2015) in den Studienarm Cetuximab + Chemotherapie[a] randomisiert wurden und für den Vergleich zwischen Pembrolizumab + Chemotherapie[a] und Cetuximab + Chemotherapie[a] ausgeschlossen wurden.
5-FU: 5-Fluorouracil

Abbildung 3: Graphische Darstellung zur Rekrutierung in die Studie KEYNOTE 048

Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 048 eingeschlossen:

Pembrolizumab (Interventionsarm) vs. Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Kontrollarm):

- Interventionsarm: 301 Patienten wurden in diesen Behandlungsarm randomisiert, davon erhielten 300 Patienten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation. 31 (10,3 %) Patienten haben die Studie abgeschlossen und 269 (89,7 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen. Keiner der Patienten im Interventionsarm ist noch in Behandlung.

- Kontrollarm: 300 Patienten wurden in diesen Behandlungsarm randomisiert, davon erhielten 287 Patienten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation. 9 (3,1 %) Patienten waren noch in Behandlung und 278 (96,9 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen. Keiner der Patienten im Kontrollarm hat die Studie abgeschlossen.

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Interventionsarm) vs. Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Kontrollarm):

- Interventionsarm: 281 Patienten wurden in diesen Behandlungsarm randomisiert, davon erhielten mindestens 276 Patienten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation. 27 (9,8 %) Patienten haben die Studie abgeschlossen und 249 (90,2 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen. Keiner der Patienten im Interventionsarm ist noch in Behandlung.

- Kontrollarm: 278 Patienten wurden in diesen Behandlungsarm randomisiert, davon erhielten 266 Patienten mindestens 1 Dosis der Studienmedikation. 7 (2,6 %) Patienten waren noch in Behandlung und 259 (97,4 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen. Keiner der Patienten im Kontrollarm hat die Studie abgeschlossen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung (Kodierung B) wird Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU betrachtet. Die Studie KEYNOTE 048 umfasst alle Patienten, unabhängig der PD-L1-Expression. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) betrachtet. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU der Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1) verwendet. Der detaillierte Patientenfluss der relevanten Studienpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1) kann Tabelle 4-16 entnommen werden.

Tabelle 4-16:Patientenfluss der relevanten Studienpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1)

	Studie: KEYNOTE 048[a]	
Disposition der Patienten	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[c] = 242**	**Cetuximab + Chemotherapie[b]** **N[c] = 235**
Status der Studie, n (%)		
Abbruch	181 (74,8)	215 (91,5)
Tod	168 (69,4)	201 (85,5)
Lost to follow-up	1 (0,4)	0 (0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	12 (5,0)	14 (6,0)
Studie laufend	61 (25,2)	20 (8,5)
Status der Studienmedikation, n (%)		
Begonnen	237	226
Vollständig	27 (11,4)	0 (0,0)
Abbruch	210 (88,6)	220 (97,3)
Unerwünschte Ereignisse	41 (17,3)	41 (18,1)
Klinische Progression	20 (8,4)	15 (6,6)
Komplettes Ansprechen	9 (3,8)	1 (0,4)
Tod	2 (0,8)	2 (0,9)
Entscheidung des Prüfarztes	2 (0,8)	4 (1,8)
Krankheitsprogression	123 (51,9)	142 (62,8)
Rücknahme der Einverständniserklärung	13 (5,5)	15 (6,6)
Behandlung laufend	0 (0,0)	6 (2,7)

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,8 Monate im Interventionsarm und 4,9 Monate im Kontrollarm.

Patientencharakteristika der Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1)

Das mittlere Alter der Patienten war 60,6 Jahre im Interventionsarm und 60,8 Jahre im Kontrollarm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten gab es geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 77,7 % im Interventionsarm und 86,4 % im Kontrollarm; weiblich: 22,3 % im Interventionsarm und 13,6 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Region waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 21,9 % im Interventionsarm und 21,7 % im Kontrollarm; Europa: 31,4 % im Interventionsarm und 34,9 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 46,7 % im Interventionsarm und 43,4 % im Kontrollarm). Entsprechend lag der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe in beiden Studienarmen bei 73,6 %. Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 38,0 % im Interventionsarm und 40,0 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 62,0 % im Interventionsarm und 60,0 % im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-15). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Bewertung auf Grundlage der Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1)

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zulassungskonform und auch die zVT mit Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU im Kontrollarm wird vollständig abgebildet. Die Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1) kann 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 048 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: 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 048							
Studienebene	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 048 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 048 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 048 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität[a]**	**Morbidität[b]**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität[c]**	**Nebenwirkungen[d]**
KEYNOTE 048	ja	ja	ja	ja

a: Mortalität: Gesamtüberleben und ergänzend Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala

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 Mortalität – RCT

In der Endpunktkategorie Mortalität werden der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben sowie weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens) dargestellt.

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben - RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 048	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten die zum Datenschnitt vom 25. Februar 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt operationalisiert: • Progressionsfreies Überleben (PFS), im folgenden nur noch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet, ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Falls das Fortschreiten der Krebserkrankung zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Weitere Zensierungsregeln können Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). • Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). • Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Weitere Zensierungsregeln können Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patienten ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention to Treat; PFS: Progression-free Survival; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 048						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 048 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (8). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Gesamtüberleben - ITT-Analyse[g]	242	177 (73,1)	13,6 [10,7; 15,5]	235	213 (90,6)	10,4 [9,1; 11,7]	0,65 [0,53; 0,80]	< 0,001
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren[h]	242	177 (73,1)	13,6 [10,7; 15,5]	235	213 (90,6)	10,3 [9,0; 11,5]	0,62 [0,50; 0,78]	< 0,001
Gesamtüberleben - RPSFT[i] Adjustierung nach Therapiewechsel[i]	242	177 (73,1)	13,6 [10,7; 15,5]	235	213 (90,6)	10,3 [9,0; 11,5]	0,62 [0,50; 0,78]	< 0,001

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron′s Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥5 beträgt.
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
g: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert
h: "Two-stage" Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das KI des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard Ratio berechnet, um den ITT p-Wert des Cox-Modells zu erhalten. Der p-Wert aus der ITT-Analyse wird beibehalten.
i: Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Das KI des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard Ratio berechnet, um den ITT p-Wert des Cox-Modells zu erhalten. Der p-Wert aus der ITT-Analyse wird beibehalten.
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,53; 0,80]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 35,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,6 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 10,4 Monaten (Tabelle 4-21; Abbildung 4). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 55,0 % im Interventionsarm und 43,5 % im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer - definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, letzten Studienkontakt oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, bis zum Zeitpunkt

des Datenschnitts (25. Februar 2019), je nachdem, was zuerst eintritt - betrug 13,6 Monate im Interventionsarm und 10,3 Monate im Kontrollarm.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

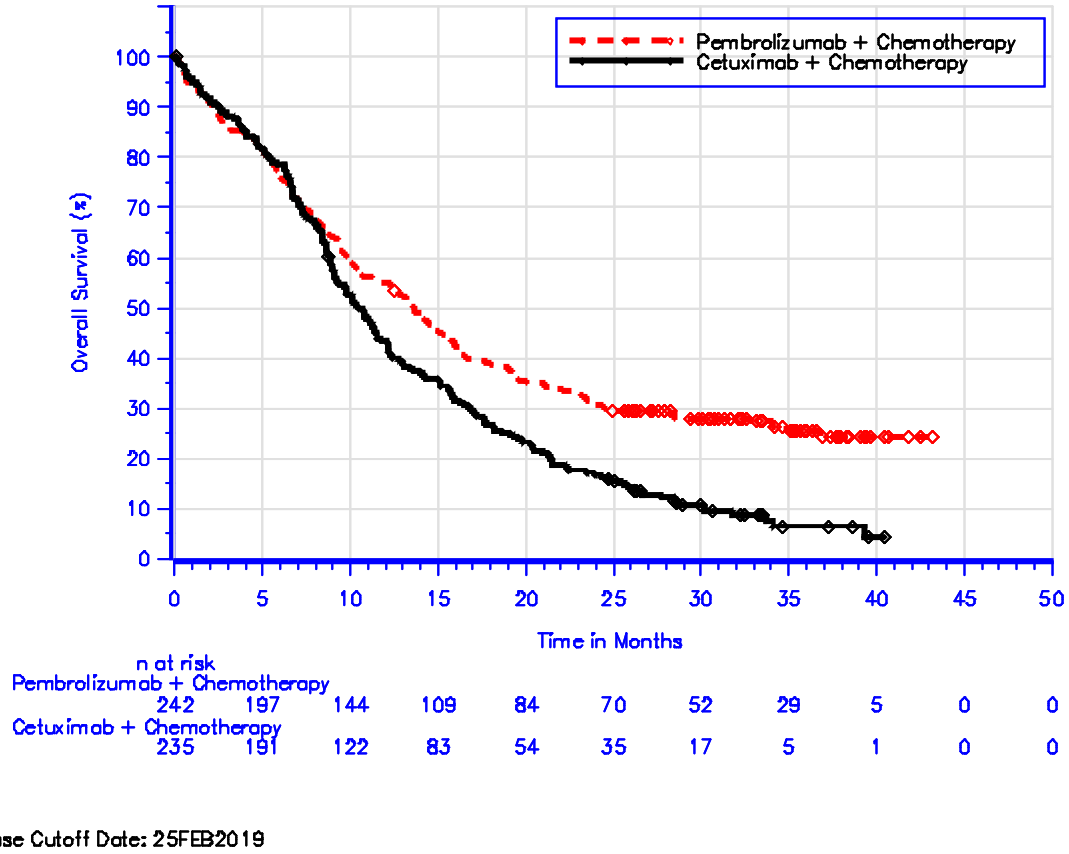


Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 048

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung entspricht wie in der Operationalisierung beschrieben (siehe Tabelle 4-19) dem progressionsfreien Überleben.

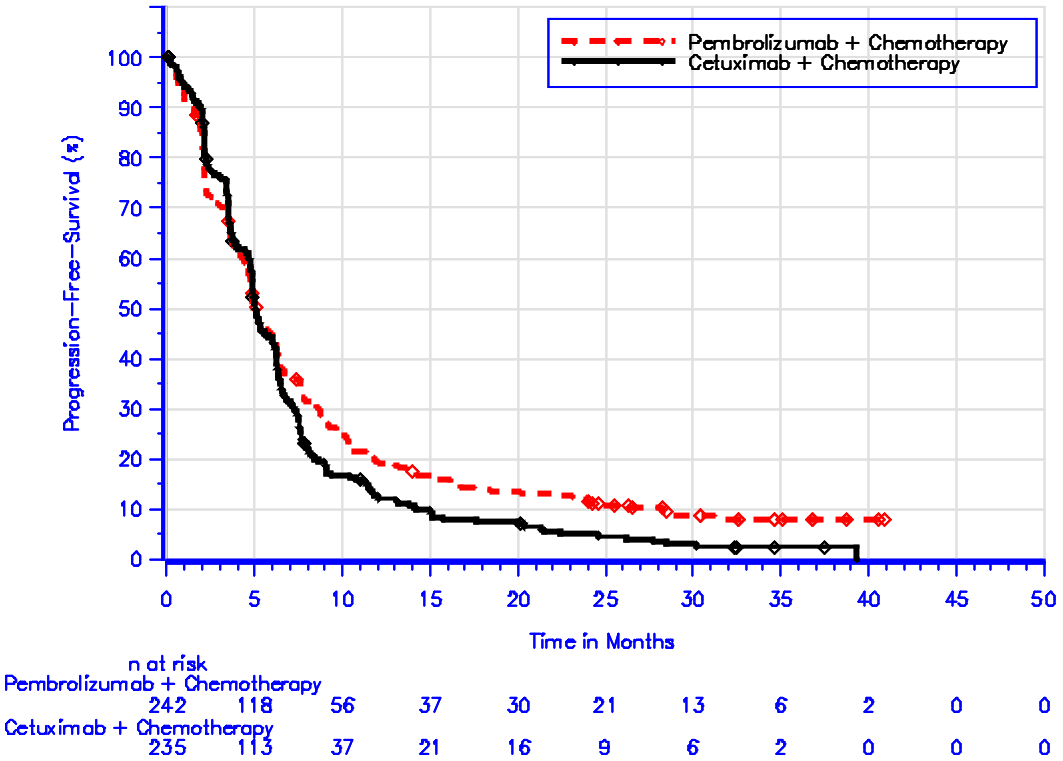
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)	242	212 (87,6)	5,1 [4,7; 6,2]	235	221 (94,0)	5,0 [4,8; 6,0]	0,84 [0,69; 1,02]	0,074

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron′s Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥5 beträgt.
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 048. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,69; 1,02]; p = 0,074) von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 5,1 Monate im Interventionsarm und 5,0 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-22; Abbildung 5).



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 048

Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]		Cetuximab + Chemotherapie[b]		Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]		
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[e]	Adjustierte Risikodifferenz[f] [95 %-KI]
Objektive Ansprechrate[g]	242	88 (36,4)	235	84 (35,7)	1,01 [0,80; 1,29]	0,918	0,46 [-8,16; 9,07]

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019

b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU

c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1

d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥5 beträgt.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

f: Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥5 beträgt.

g: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Konfirmation.

5-FU: 5-Fluorouracil; BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PD-L1: Programmed cell death 1- ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen lag im Interventionsarm bei 36,4% und im Kontrollarm bei 35,7 %. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 0,46 (adjustierte Differenz: [95 %-KI:] 0,46 [-8,16; 9,07]), das Relative Risiko (RR) 1,01 (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,80; 1,29]; p = 0,918) (Tabelle 4-23).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (25. Februar 2019) beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 6,7 Monate im Interventionsarm und 4,3 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt in beiden Studienarmen 2,1 Monate. Während im Interventionsarm 16 Patienten (6,6 %) ein komplettes und 72 Patienten (29,8 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 7 Patienten (3,0 %) mit komplettem und 77 Patienten (32,8 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 25 Patienten (32,1 %) im Interventionsarm höher als mit 8 Patienten (14,8 %) im Kontrollarm.

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

In der Endpunktkategorie Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) dargestellt.

4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod - RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 048	Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt vom 25. Februar 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Folgetherapien, die kein Startdatum oder ein Startdatum vor dem Enddatum der letzten Studienmedikation haben, werden nicht als Folgetherapie betrachtet. Die Folgetherapien „Allantoin“, „Doxycyclinhyclat“, „Sargramostim“, „Zoledronsäure“, „Leucovorin Calcium“ und „Oteracil-Kalium“ werden klinisch nicht als Krebstherapien angesehen und werden folglich nicht als onkologische systemische Folgetherapie berücksichtigt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patienten die nach dem Datenschnitt vom 25. Februar 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod 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 048						
Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 048 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (8). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie als niedrig bewertet.

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

In der Endpunktkategorie Morbidität erfolgt neben der Auswertung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands auch eine Auswertung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod).

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	242	203 (83,9)	7,9 [7,1; 9,3]	235	226 (96,2)	6,9 [6,4; 7,9]	0,68 [0,56; 0,82]	< 0,001
a: Datenschnitt: 25. Februar 2019								

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]

b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU

c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1

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

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron`s Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥5 beträgt.

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 7,9 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 6,9 Monaten (Tabelle 4-26; Abbildung 6).

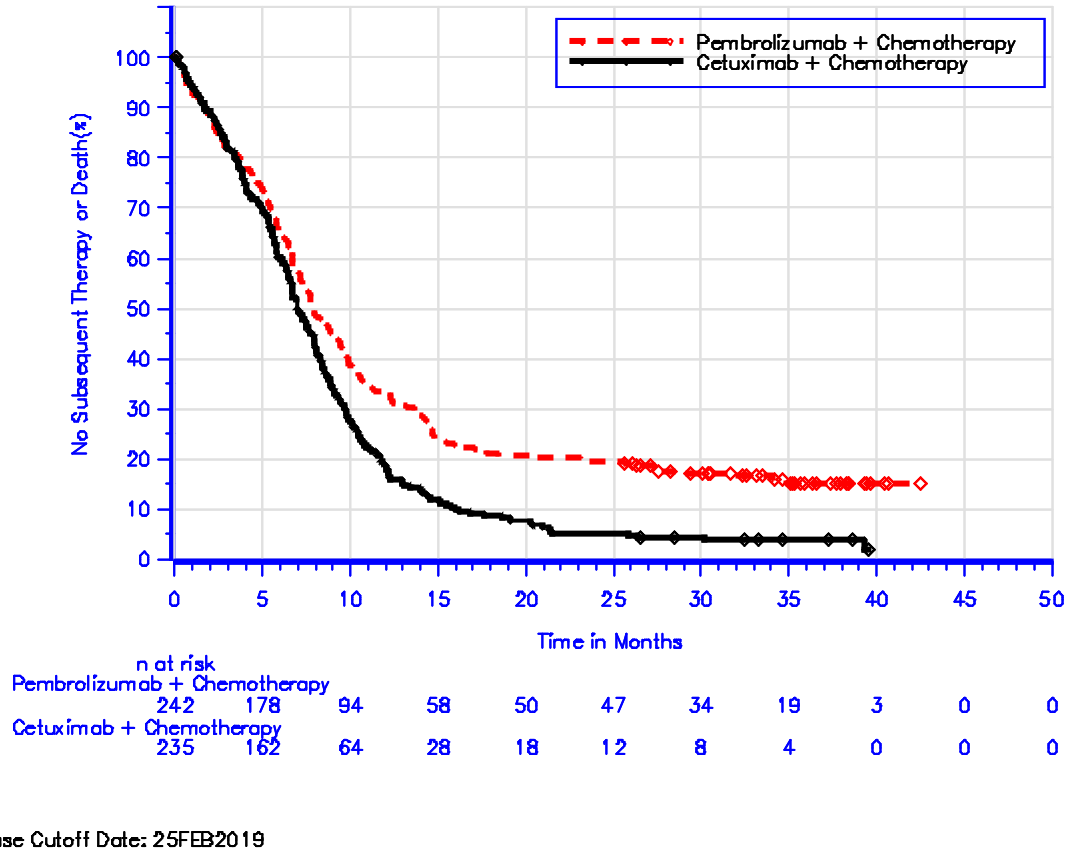


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 048

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,46; 0,78]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 14,3 Monaten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 8,7 Monaten (Tabelle 4-27; Abbildung 7).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	242	105 (43,4)	14,3 [10,6; 23,3]	235	133 (56,6)	8,7 [8,0; 9,9]	0,60 [0,46; 0,78]	< 0,001

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
d: Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die ein Überlebensupdate nach dem Datenschnitt aufweisen, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron`s Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥5 beträgt. g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.								

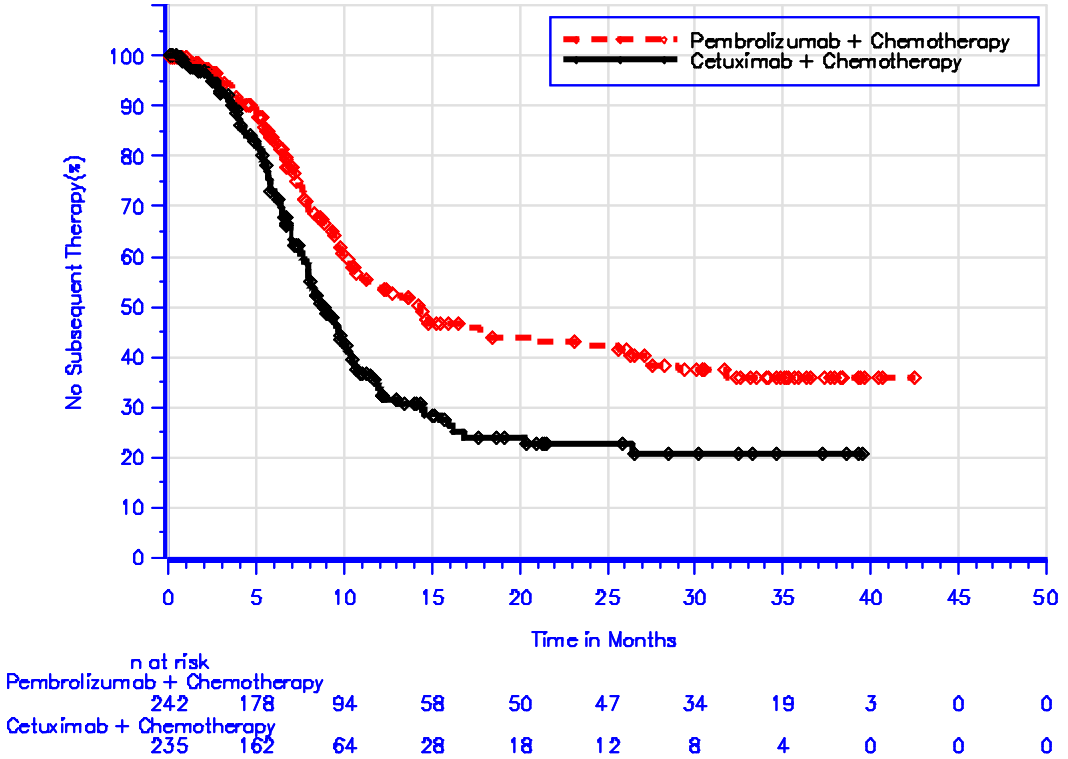


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 048

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-28) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-29) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 048

Erste onkologische Folgetherapie	**Studie: KEYNOTE 048[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 242	**Cetuximab + Chemotherapie[b]** N[c] = 235
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	91 (37,6)	118 (50,2)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	14 (5,8)	15 (6,4)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	98 (40,5)	93 (39,6)
Haben keine Folgetherapie erhalten	39 (16,1)	9 (3,8)

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score.

Tabelle 4-29: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 048

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Kategorie[c] **Unterkategorie[d]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[e] = 242**	**Cetuximab + Chemotherapie[b]** **N[e] = 235**
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	91 (37,6)	118 (50,2)
Chemotherapie	78 (32,2)	85 (36,2)
Paclitaxel	41 (16,9)	39 (16,6)
Carboplatin	22 (9,1)	22 (9,4)
Docetaxel	14 (5,8)	28 (11,9)
Methotrexat	18 (7,4)	11 (4,7)
Cisplatin	12 (5,0)	12 (5,1)
Fluorouracil	12 (5,0)	11 (4,7)
Gemcitabin	6 (2,5)	2 (0,9)
bleomycin	3 (1,2)	2 (0,9)
Capecitabin	4 (1,7)	1 (0,4)
Vinorelbin	3 (1,2)	2 (0,9)
Epirubicin	2 (0,8)	0 (0,0)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	2 (0,8)	0 (0,0)
Mitomycin	3 (1,2)	0 (0,0)
Nedaplatin	2 (0,8)	0 (0,0)
Tegafur	2 (0,8)	1 (0,4)
Vincristin	2 (0,8)	0 (0,0)
Agenzien (unspezifiziert), die in der kleinen Furche der DNS binden	1 (0,4)	0 (0,0)
cyclophosphamide	1 (0,4)	1 (0,4)
Gimeracil	1 (0,4)	1 (0,4)
Tegafur (+) Uracil	1 (0,4)	0 (0,0)
EGFR Inhibitor	38 (15,7)	16 (6,8)
Cetuximab	35 (14,5)	16 (6,8)
Panitumumab	2 (0,8)	0 (0,0)
Afatinib	1 (0,4)	0 (0,0)
Antisense-Oligonukleotid EGFR Inhibitor (unspezifiziert)	1 (0,4)	0 (0,0)
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	16 (6,6)	60 (25,5)
Nivolumab	5 (2,1)	34 (14,5)
Pembrolizumab	7 (2,9)	16 (6,8)
Durvalumab	2 (0,8)	6 (2,6)
Tremelimumab	1 (0,4)	3 (1,3)
anti-TIGIT monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)	1 (0,4)	0 (0,0)
Atezolizumab	1 (0,4)	1 (0,4)
Avelumab	0 (0,0)	1 (0,4)
Cemiplimab	0 (0,0)	1 (0,4)
Ipilimumab	0 (0,0)	1 (0,4)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
Kategorie[c] **Unterkategorie[d]**	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** **N[e] = 242**	**Cetuximab + Chemotherapie[b]** **N[e] = 235**
Kinase Inhibitor	4 (1,7)	1 (0,4)
Palbociclib	3 (1,2)	0 (0,0)
ATR Serine/Threonine Kinase Inhibitor (unspezifiziert)	0 (0,0)	1 (0,4)
Everolimus	1 (0,4)	0 (0,0)
Andere	2 (0,8)	3 (1,3)
CXCR2 Inhibitor (unspezifiziert)	1 (0,4)	1 (0,4)
L-006097405	1 (0,4)	1 (0,4)
Bevacizumab	0 (0,0)	1 (0,4)
Andere Immuntherapien	1 (0,4)	3 (1,3)
anti-ICOS monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)	1 (0,4)	0 (0,0)
Epacadostat	0 (0,0)	1 (0,4)
Talimogene Iaherparepvec	0 (0,0)	1 (0,4)
Utomilumab	0 (0,0)	1 (0,4)

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Eine spezifische Kategorie erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Spalten nach dem Runden die Inzidenzkriterien im Titel erfüllt. Ein Patient mit mehreren ersten systemischen Folgetherapien innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in der Kategorie gewertet
d: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet
e: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score.

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

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

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 048	**Krankheitssymptomatik:** Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 18 Symptomskalen des eEORTC QLQ-H&N35 Fragebogens Version 1.0 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, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (47) 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 (16). Der krankheitsspezifische EORTC QLQ-H&N35 ist ein validiertes Instrument und umfasst 35 Fragen, die in 7 Multi-Items und 11 Einzel-Items gegliedert sind. Zu den Symptomskalen gehören: Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen (Geruchs-/Geschmacksstörungen), Sprachprobleme, Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen, Probleme mit Sozialkontakten, Verminderte Sexualität (Multi-Items) sowie Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme (Einzel-Items). Zur Beantwortung von 30 der einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien ”Überhaupt nicht” (=1), ”Wenig” (=2), ”Mäßig” (=3) und ”Sehr” (=4) zur Verfügung. Zur Beantwortung der restlichen 5 Fragen (Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme) stehen die Antwortkategorien ”ja” oder ”nein” zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (47)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 (16). **Gesundheitszustand:** Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des eEQ-5D herangezogen. Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (12). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS.

Studie	Operationalisierung
	Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (92). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller 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 (77). ***Hauptanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*** Von einer bestätigten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-H&N35 bzw. um 7 Punkte/10 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtert UND zusätzlich die darauffolgende Erhebung diese Verschlechterung bestätigt. Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Patienten die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition). ***Nebenanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*** In der vorliegenden Nutzenbewertung wird, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht der einzelnen Symptomskalen und der VAS über die jeweiligen Erhebungszeitpunke hinweg dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45 und 51 erhoben. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) verwendet. Die Begründung, warum auf eine Auswertung der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) verzichtet wurde, befindet sich ergänzend im Anhang 4-G4 Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.
(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; (e)EORTC QLQ-H&N35: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; (e)EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patient-reported Outcomes; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[a]**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
KEYNOTE 048						
EORTC QLQ-C30[b]	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-H&N35	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

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

b: Dies umfasst die Darstellung der neun Symptomskalen.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ-5D VAS) bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 15 betrugen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G1.

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft wird.

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

In der Studie KEYNOTE 048 werden für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand Analysen der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 sowie eine Verschlechterung um 7 Punkte bzw. 10 Punkte beim EQ-5D VAS dargestellt (Hauptanalyse). Zusätzlich wird eine deskriptive Übersicht der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D VAS über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg durchgeführt (Nebenanalyse). Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der Hauptanalyse.

Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse zu allen EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt, auch wenn die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten nicht als Morbiditätsendpunkt betrachtet wird und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt.

Hauptanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

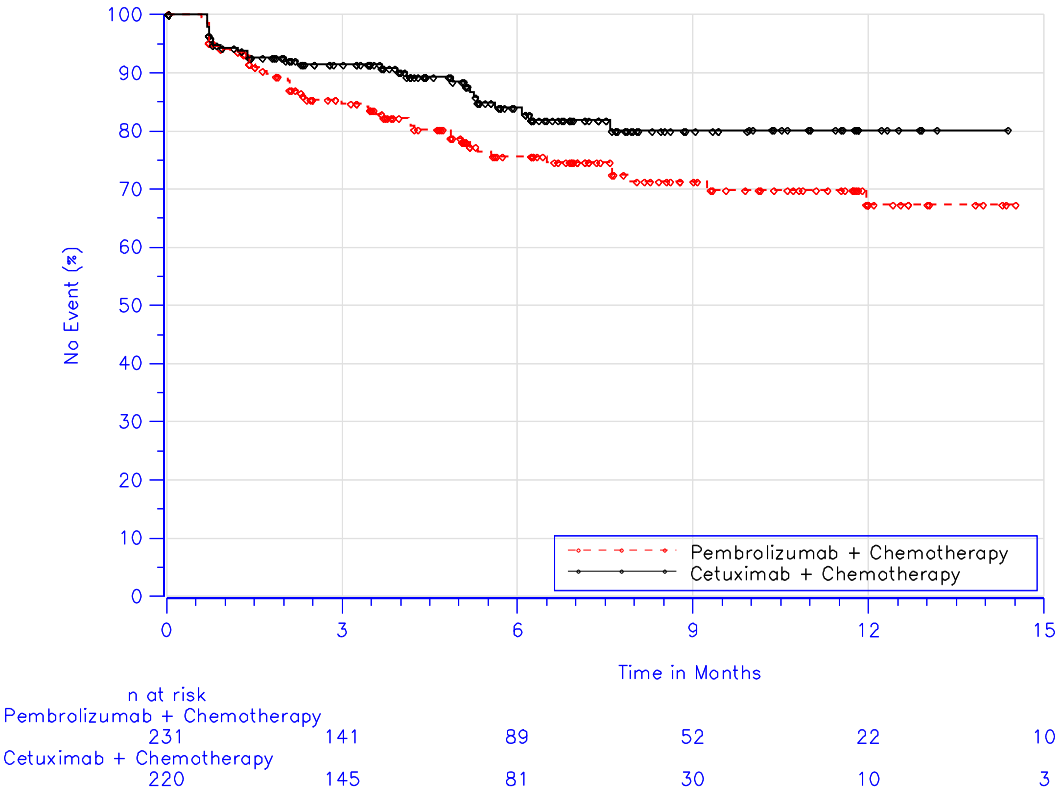
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	231	93 (40,3)	7,5 [4,0; -]	220	85 (38,6)	7,9 [4,5; -]	1,07 [0,79; 1,44]	0,677
Übelkeit und Erbrechen	231	67 (29,0)	Nicht erreicht [12,4; -]	220	54 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,83; 1,70]	0,359
Schmerzen	231	61 (26,4)	Nicht erreicht [10,6; -]	220	44 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,92; 2,02]	0,125
Dyspnoe	231	54 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	220	33 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [1,00; 2,40]	0,051
Schlaflosigkeit	231	48 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	220	28 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [1,03; 2,65]	0,036
Appetitverlust	231	64 (27,7)	Nicht erreicht [12,2; -]	220	56 (25,5)	Nicht erreicht [10,6; -]	1,11 [0,77; 1,60]	0,564
Verstopfung	231	63 (27,3)	Nicht erreicht [10,6; -]	220	46 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,82; 1,77]	0,340
Diarrhö	231	26 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	220	33 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,40; 1,12]	0,125
Finanzielle Schwierigkeiten	231	47 (20,3)	Nicht erreicht [15,0; -]	220	39 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,74; 1,75]	0,554
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Schmerzen	230	57 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	220	39 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,95; 2,16]	0,088
Schluckprobleme	230	45 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	220	42 (19,1)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,94 [0,61; 1,45]	0,791
Gefühlsstörungen	230	73 (31,7)	Nicht erreicht [9,9; -]	220	60 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,81; 1,61]	0,455
Sprachprobleme	230	57 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	220	56 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,63; 1,34]	0,663
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	230	55 (23,9)	Nicht erreicht [12,9; -]	220	41 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,79; 1,79]	0,416
Probleme mit Sozialkontakten	230	46 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	220	49 (22,3)	Nicht erreicht [10,9; -]	0,82 [0,54; 1,23]	0,334
Verminderte Sexualität	229	65 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	220	67 (30,5)	Nicht erreicht [9,1; -]	0,86 [0,61; 1,22]	0,404
Zahnprobleme	230	35 (15,2)	Nicht erreicht [23,7; -]	220	35 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,51; 1,34]	0,444
Probleme beim Mundöffnen	230	38 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	220	41 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,51; 1,26]	0,337
Mundtrockenheit	230	45 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	220	52 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,50; 1,12]	0,163
Klebriger Speichel	230	50 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	220	45 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,73; 1,65]	0,659
Husten	230	41 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	220	40 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,59; 1,42]	0,685
Krankheitsgefühl	230	48 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	220	36 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,79; 1,89]	0,372
Schmerzmitteleinnahme	230	23 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	220	19 (8,6)	Nicht erreicht [14,8; -]	1,10 [0,59; 2,08]	0,763
Nahrungsergänzungsmit-	230	34	Nicht erreicht	220	38	Nicht erreicht	0,80	0,346

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
teleinnahme		(14,8)	[-; -]		(17,3)	[-; -]	[0,50; 1,28]	
Ernährungssondeneinsatz	230	22 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	220	14 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,80; 3,06]	0,192
Gewichtsabnahme	230	33 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	220	28 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,62; 1,72]	0,917
Gewichtszunahme	230	54 (23,5)	Nicht erreicht [11,5; -]	220	54 (24,5)	Nicht erreicht [8,8; -]	0,80 [0,54; 1,18]	0,259
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	232	62 (26,7)	Nicht erreicht [12,0; -]	220	62 (28,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,64; 1,29]	0,591
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	232	54 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	220	52 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,64; 1,38]	0,746

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 sowie 10 Punkte bzw. 7 Punkte bei der EQ-5D VAS.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron`s Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Status (stark positiv vs. nicht stark positiv)
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,65 [1,03; 2,65]; p = 0,036) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-32; Abbildung 8). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 8: Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 048

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen (Tabelle 4-32).

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-32).

Nebenanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30

Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-33: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 32,9 (21,9) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100	209 34,9 (23,6) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 36,9 (22,1) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100	188 36,4 (22,3) 33,3 (22,2; 50) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 35,6 (22,8) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100	172 34,8 (22,4) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 36,3 (22,5) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100	170 33,3 (22) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 36,8 (24,8) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100	143 35,8 (25,2) 33,3 (22,2; 55,6) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 34,4 (25,6) 33,3 (11,1; 55,6) 0; 100	119 32 (23,6) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 30,6 (23,9) 33,3 (11,1; 33,3) 0; 100	97 31,6 (22,3) 33,3 (22,2; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 30,3 (21,3) 33,3 (22,2; 44,4) 0; 77,8	60 31,7 (24,7) 33,3 (11,1; 44,4) 0; 100
Woche 39		

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
N[e]	74	38
Mittelwert (SD)	27,8 (23)	32,2 (26,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	28,8 (26,2)	34,7 (33,1)
Median (Q1; Q3)	27,8 (0; 33,3)	27,8 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	25,1 (23,9)	25,3 (23,4)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	27,8 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 77,8

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

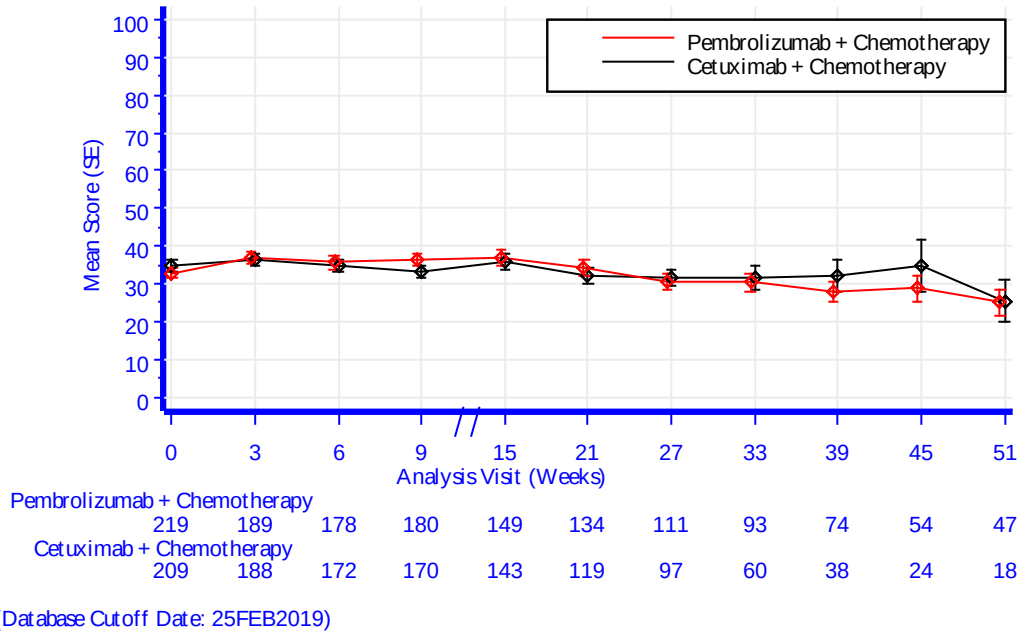


Abbildung 9: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-33 und Abbildung 9 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-

FU erhielten 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 4-34: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e]	219	209
Mittelwert (SD)	7,8 (17)	8,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
Woche 3		
N[e]	189	188
Mittelwert (SD)	11,7 (18,4)	14 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N[e]	178	172
Mittelwert (SD)	10,2 (17,3)	10,4 (18,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
Woche 9		
N[e]	180	170
Mittelwert (SD)	11,3 (15,5)	8,2 (15,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 15		
N[e]	149	143
Mittelwert (SD)	13,2 (20,4)	11,8 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 21		
N[e]	134	119
Mittelwert (SD)	11,4 (19,6)	7,8 (14,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
Woche 27		
N[e]	111	97
Mittelwert (SD)	8,1 (15,2)	6,2 (14,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 33		
N[e]	93	60
Mittelwert (SD)	4,8 (10,3)	6,7 (14,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Min, Max	0; 50	0; 66,7
Woche 39		
N[e]	74	38
Mittelwert (SD)	6,5 (12,6)	3,5 (10,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 50
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	7,7 (18,2)	5,6 (11,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	5,7 (18,2)	4,6 (11,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

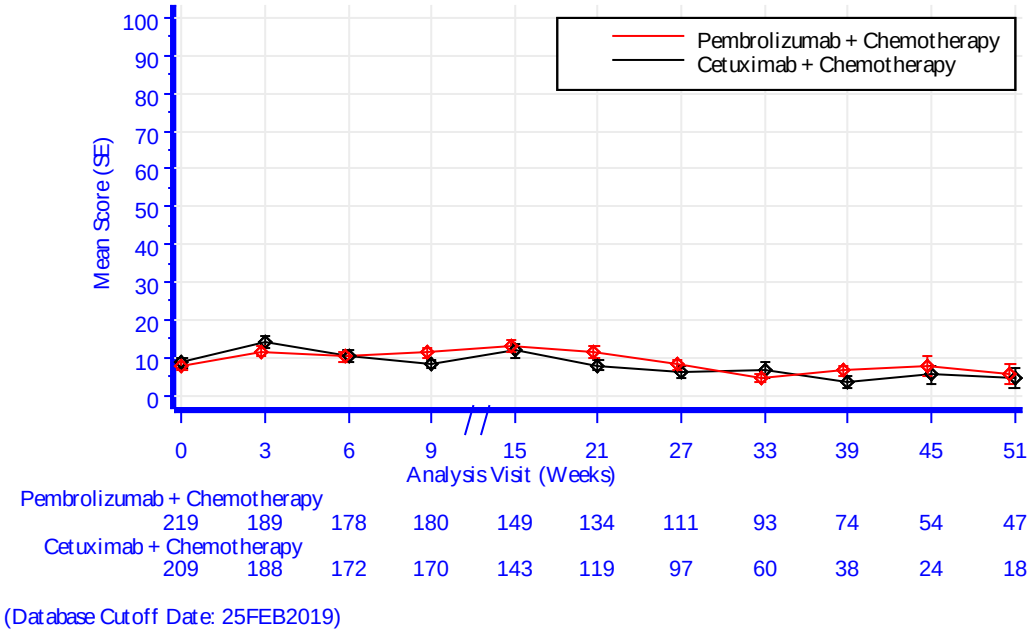


Abbildung 10: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-34 und Abbildung 10 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 4-35: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 34,2 (28,4) 33,3 (16,7; 50) 0; 100	209 35,6 (29,5) 33,3 (16,7; 50) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 28,4 (24,2) 33,3 (16,7; 33,3) 0; 100	188 24,6 (24,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 27,2 (25,9) 16,7 (0; 50) 0; 100	172 19,7 (22,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 24 (24,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	170 20,9 (22,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 24,5 (25,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	143 23,7 (22,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 23,5 (26,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	119 24,2 (24,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 21 (24,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	97 28,9 (27,3) 16,7 (0; 50) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Schmerzen[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 20,6 (24,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	60 27,8 (27,9) 16,7 (0; 41,7) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 17,3 (22,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	38 27,6 (29,8) 25 (0; 50) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 19,8 (24,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	24 29,9 (33) 16,7 (0; 66,7) 0; 83,3
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 19,9 (25) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	18 24,1 (23,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 83,3

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

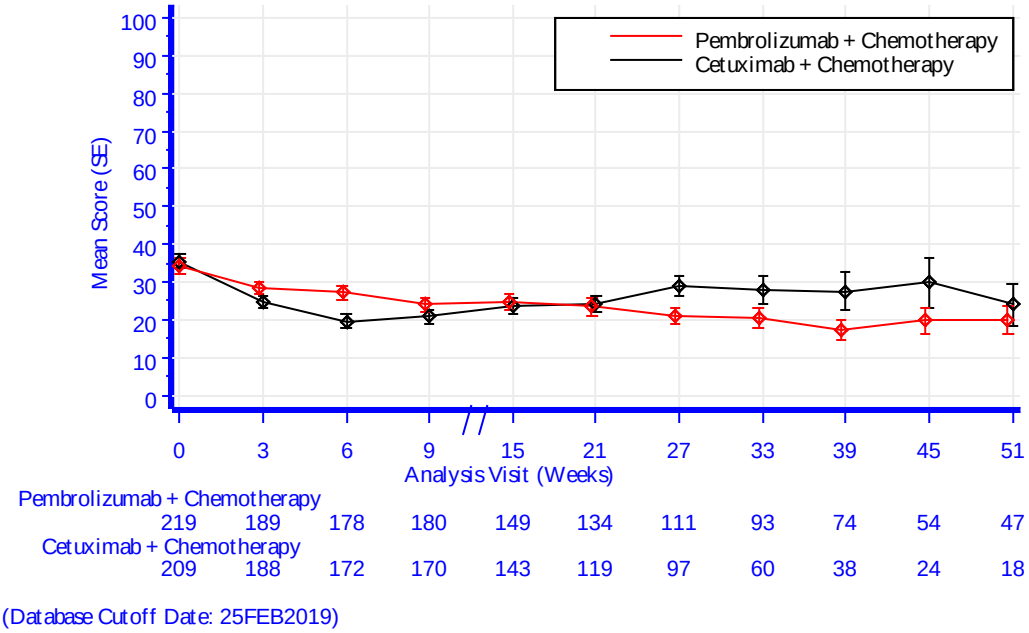


Abbildung 11: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-35 und Abbildung 11 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen zwischen Woche 27 und Woche 39 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 (Dyspnoe)

Tabelle 4-36: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 18,3 (22,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	209 19,3 (24,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 17,6 (22,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	188 17,6 (23,2) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 18,9 (23,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	172 16,3 (21,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 18,9 (22,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	170 17,8 (23,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 21,3 (24) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	143 23,1 (25,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 20,6 (24,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	119 17,4 (22,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 19,2 (26) 0 (0; 33,3) 0; 100	97 17,5 (23,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 15,4 (22,8) 0 (0; 33,3) 0; 100	60 21,7 (27,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 13,1 (21,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	38 20,2 (22,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 16 (21,2) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	24 19,4 (25,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 17 (21,8) 0 (0; 33,3) 0; 66,7	18 11,1 (16,2) 0 (0; 33,3) 0; 33,3

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD:

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Standardabweichung.		

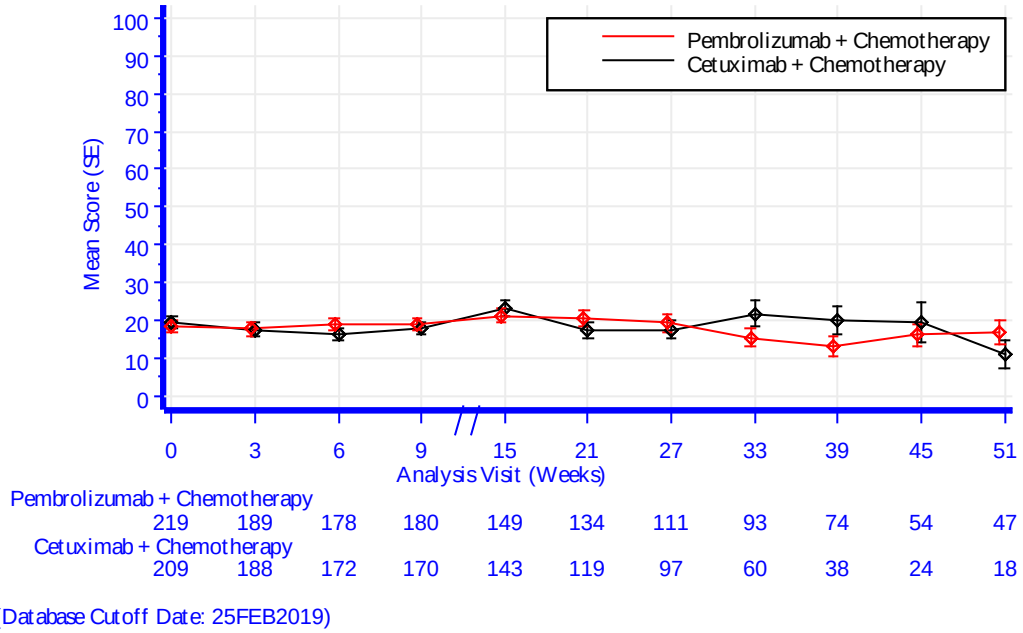


Abbildung 12: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-36 und Abbildung 12 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 4-37: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e]	219	209
Mittelwert (SD)	35,3 (29,8)	32,5 (32,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 31,9 (27,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	188 27 (25,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 27,2 (28,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	172 23,1 (26,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 26,9 (29,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	170 18,8 (23,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 23,9 (28,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	143 20,3 (24,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 28,4 (31,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	119 18,5 (27) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 26,4 (30,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	97 22,7 (27) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 28,7 (32,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	60 23,9 (28,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 24,8 (30,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	38 24,6 (28,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 22,8 (28,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	24 29,2 (38,5) 0 (0; 66,7) 0; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 22 (28,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	18 18,5 (23,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).		

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220

b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

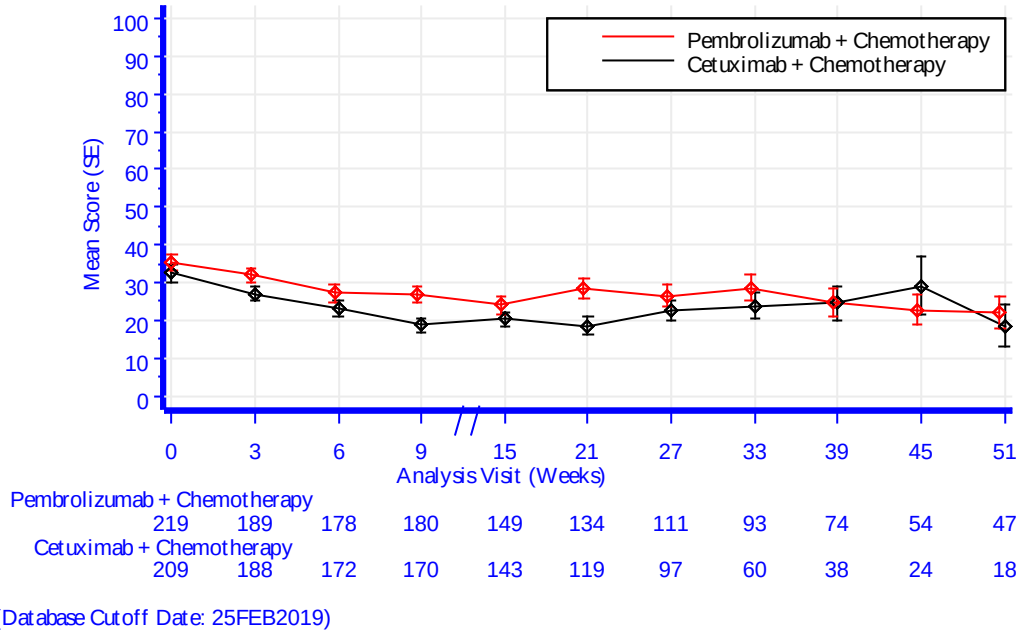


Abbildung 13: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-37 und Abbildung 13 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kam unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen in der Woche 9 und der Woche 21 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 4-38: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 26,3 (31) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	209 29,3 (32,7) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 29,5 (28,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	188 29,1 (29,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 24,9 (28,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	172 27,7 (31,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 26,5 (27,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	170 24,7 (28,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 31,3 (29,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	143 28,4 (30,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 24,4 (29,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	119 22,1 (26,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 19,8 (26,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	97 18,6 (25,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 16,1 (24,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	60 17,2 (25,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 21,2 (27,9) 0 (0; 33,3) 0; 100	38 21,9 (29,3) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	21 (29,2)	19,4 (31)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	17 (27,7)	11,1 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

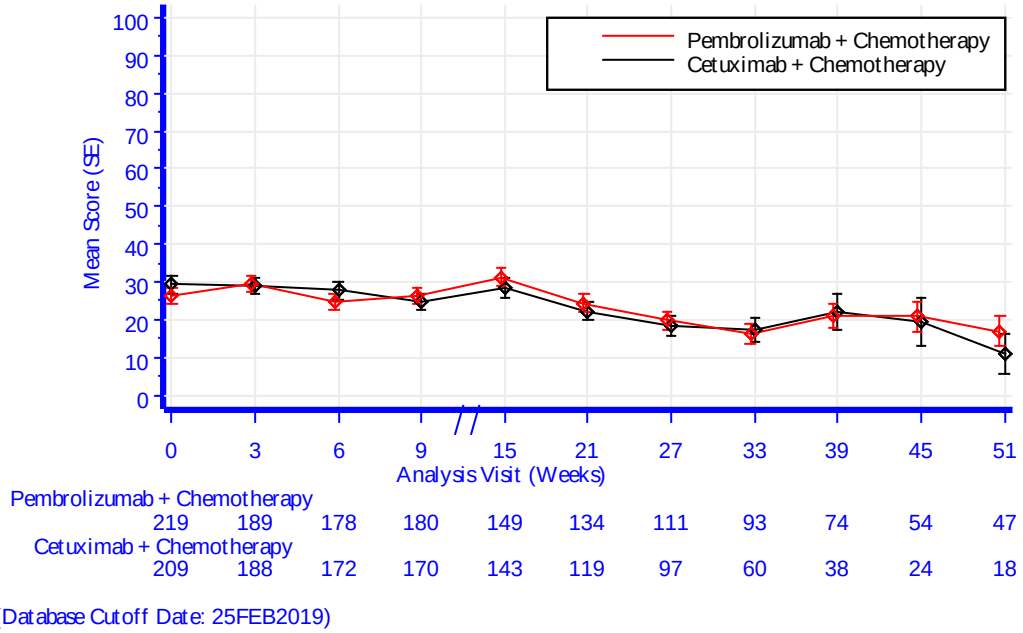


Abbildung 14: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-38 und Abbildung 14 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 4-39: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 23,3 (28,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	209 22 (29,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 23,3 (27,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	188 26,8 (28,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 24 (27,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	172 26 (30,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 25 (30,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	170 19,4 (27,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 19,9 (25,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	143 18,9 (23,3) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 20,9 (28,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	119 16,8 (22,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 15 (25,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	97 15,1 (21,5) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 15,8 (23,4) 0 (0; 33,3) 0; 100	60 14,4 (23,3) 0 (0; 33,3) 0; 66,7
Woche 39		

EORTC QLQ-C30 Verstopfung[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
N[e]	74	38
Mittelwert (SD)	14,4 (25,3)	15,8 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	13,6 (22,9)	11,1 (16,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	11,3 (20)	13 (20,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

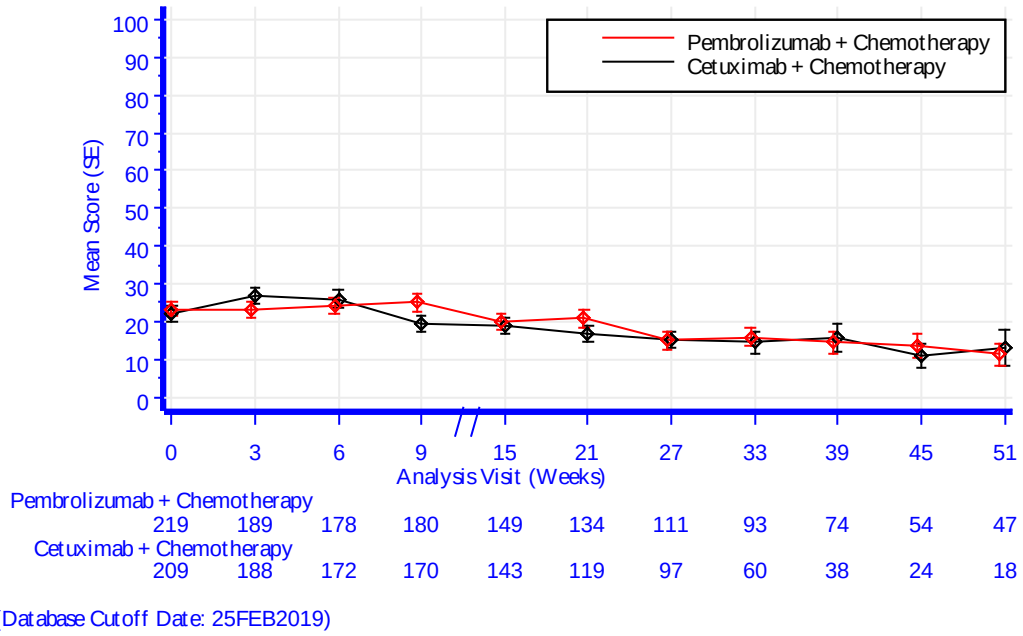


Abbildung 15: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-39 und Abbildung 15 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-

FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf eine Ausnahme in der Woche 9 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 4-40: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhö[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 6,1 (15,1) 0 (0; 0) 0; 100	209 5,1 (14,5) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 7,9 (16,9) 0 (0; 0) 0; 100	188 8,7 (16,9) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 6 (15,1) 0 (0; 0) 0; 66,7	172 7,9 (17,9) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 6,9 (16,8) 0 (0; 0) 0; 100	170 8,6 (19,6) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 8,3 (18,9) 0 (0; 0) 0; 100	143 9,1 (19) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 8 (19,3) 0 (0; 0) 0; 100	119 7 (17,8) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 4,2 (12,8) 0 (0; 0) 0; 66,7	97 4,8 (15,2) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD)	93 7,9 (18,6)	60 7,2 (18,5)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 39		
N[e]	74	38
Mittelwert (SD)	5,4 (15,6)	7 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	6,2 (18,4)	9,7 (23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	5 (13,9)	11,1 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

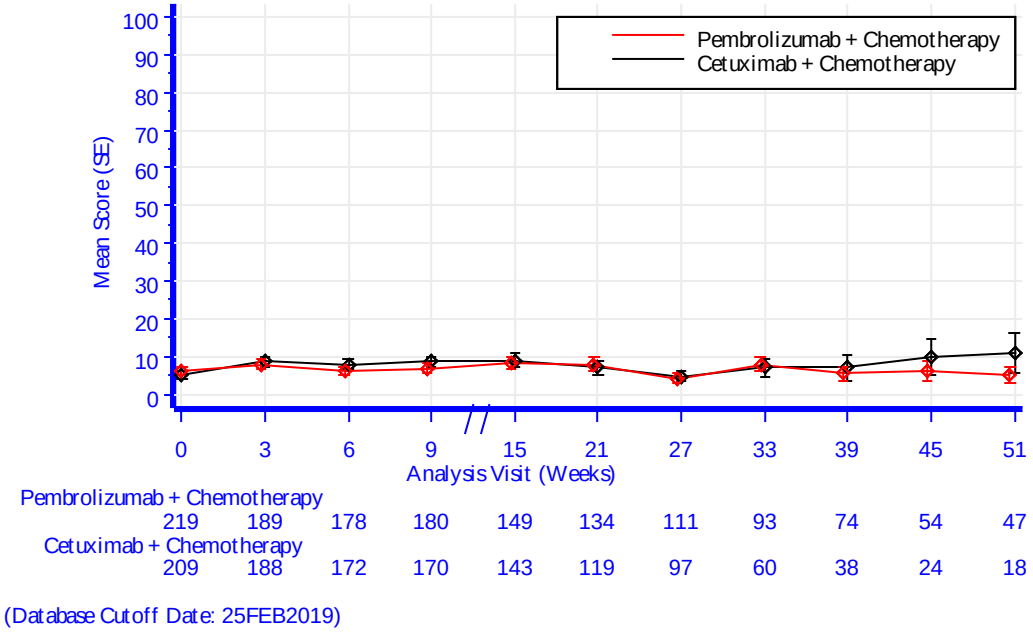


Abbildung 16: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-40 und Abbildung 16 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 4-41: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 26 (31,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	209 27,3 (33,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 24,5 (28,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	188 24,8 (31,2) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 27,3 (30,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	172 20,3 (28,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 25,4 (30) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	170 24,3 (31,6) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 26 (31) 0 (0; 33,3) 0; 100	142 25,6 (32,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 24,9 (33,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	119 25,5 (29,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 18,6 (26,5) 0 (0; 33,3) 0; 100	97 21 (25,6) 0 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Woche 33		
N[e]	93	60
Mittelwert (SD)	20,1 (26,1)	22,8 (27,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 39		
N[e]	74	38
Mittelwert (SD)	16,2 (26)	23,7 (31,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	16,7 (24,9)	30,6 (33,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	20,6 (29,1)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

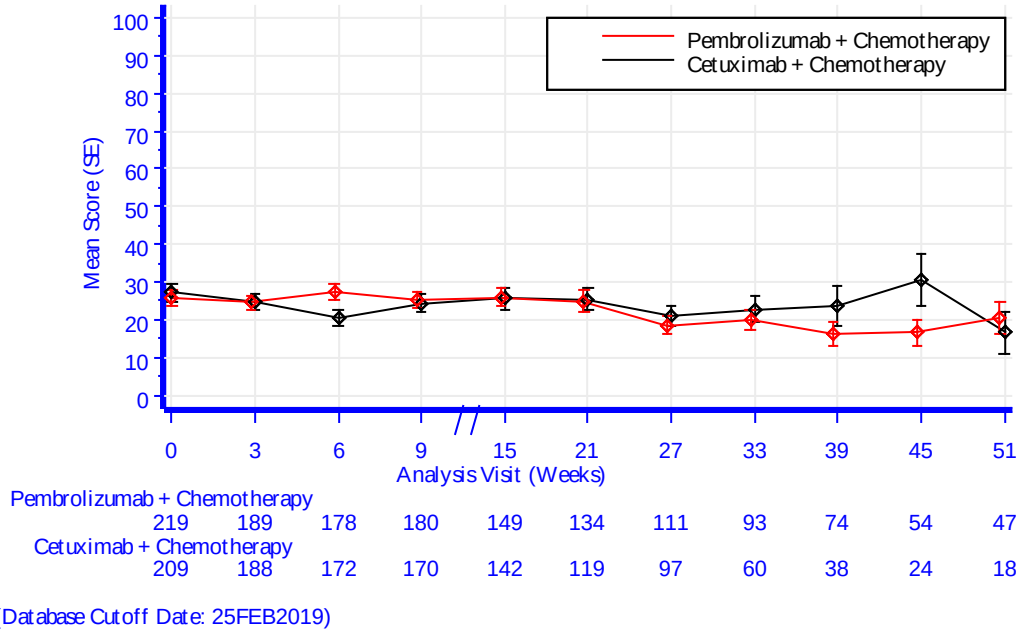


Abbildung 17: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-41 und Abbildung 17 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen in der Woche 6 und 45 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.

EORTC QLQ-H&N35

Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-42: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Schmerzen[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 26,6 (26) 20,8 (8,3; 41,7) 0; 100	208 29,8 (26,6) 25 (8,3; 50) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	187 28,9 (24,3) 25 (8,3; 41,7)	185 26,4 (22,1) 25 (8,3; 33,3)

EORTC QLQ-H&N35 Schmerzen[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 23,1 (22,1) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 91,7	172 21,9 (21,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 23,5 (21,7) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 83,3	170 22,5 (22,1) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 23,5 (21,5) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 100	142 22,5 (20,7) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 91,7
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 21,1 (23,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	119 20,5 (19,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 91,7
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 19 (20,2) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	97 23,5 (22,5) 16,7 (8,3; 33,3) 0; 91,7
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 16,7 (19) 8,3 (0; 25) 0; 83,3	60 19,9 (23,9) 16,7 (0; 29,2) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 15,3 (19,4) 8,3 (0; 25) 0; 91,7	37 24,1 (27,8) 8,3 (8,3; 41,7) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 18,5 (21,6) 8,3 (0; 33,3) 0; 100	24 31,3 (34,9) 25 (0; 41,7) 0; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 15,6 (19,6) 8,3 (0; 25) 0; 75	18 28,7 (32,9) 16,7 (0; 33,3) 0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-H&N35 Schmerzen[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

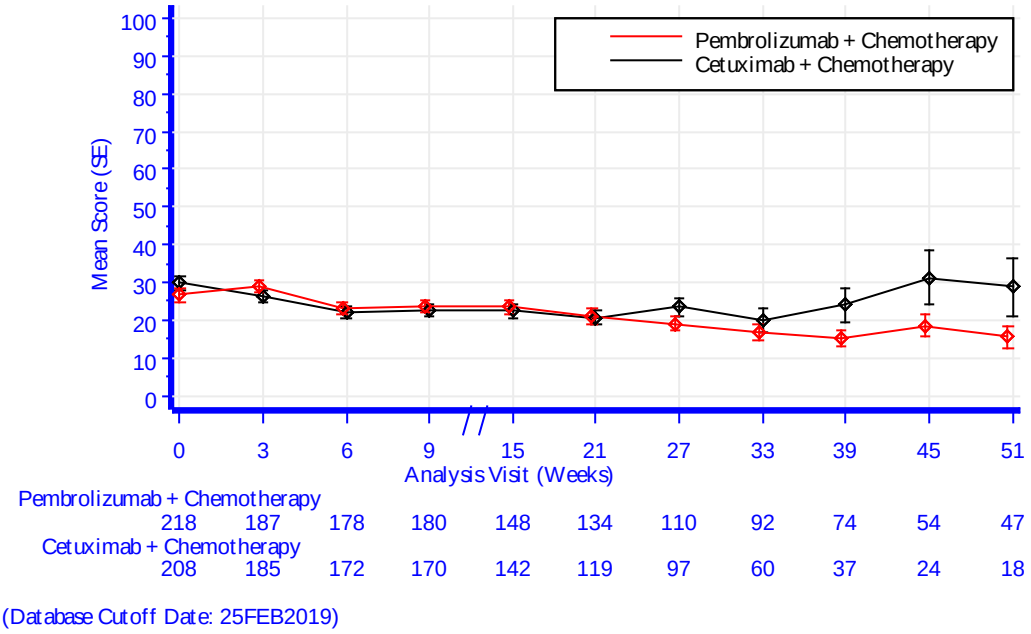


Abbildung 18: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-42 und Abbildung 18 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen zwischen Woche 39 und 51 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 Schluckprobleme (Dysphagie)

Tabelle 4-43: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schluckprobleme (Dysphagie) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Schluckprobleme[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 36,5 (31,7) 25 (8,3; 58,3) 0; 100	208 36,9 (30,5) 33,3 (8,3; 58,3) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 34,4 (30,2) 25 (8,3; 50) 0; 100	185 31,9 (28,2) 25 (8,3; 50) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 31,5 (30,7) 25 (8,3; 50) 0; 100	172 27,7 (28,8) 20,8 (0; 41,7) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 28,4 (29,4) 16,7 (8,3; 41,7) 0; 100	170 28,8 (28,6) 25 (8,3; 41,7) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 33,4 (31,1) 25 (8,3; 54,2) 0; 100	142 32,2 (28,6) 25 (8,3; 50) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 29,3 (31,2) 16,7 (0; 50) 0; 100	119 26,3 (26,1) 25 (0; 41,7) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 29,3 (29,6) 16,7 (8,3; 50) 0; 100	97 27 (27,1) 25 (0; 41,7) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 25,8 (28,1) 16,7 (0; 37,5) 0; 100	60 29 (26,7) 25 (4,2; 45,8) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	74 27,1 (31,8) 16,7 (0; 41,7)	37 27,5 (30,5) 16,7 (8,3; 41,7)

EORTC QLQ-H&N35 Schluckprobleme[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	Cetuximab + Chemotherapie[c]
	N[d] = 230	N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	30,1 (31,5)	35,4 (32)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 50)	25 (8,3; 62,5)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	27,7 (30,9)	30,1 (28,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	25 (8,3; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

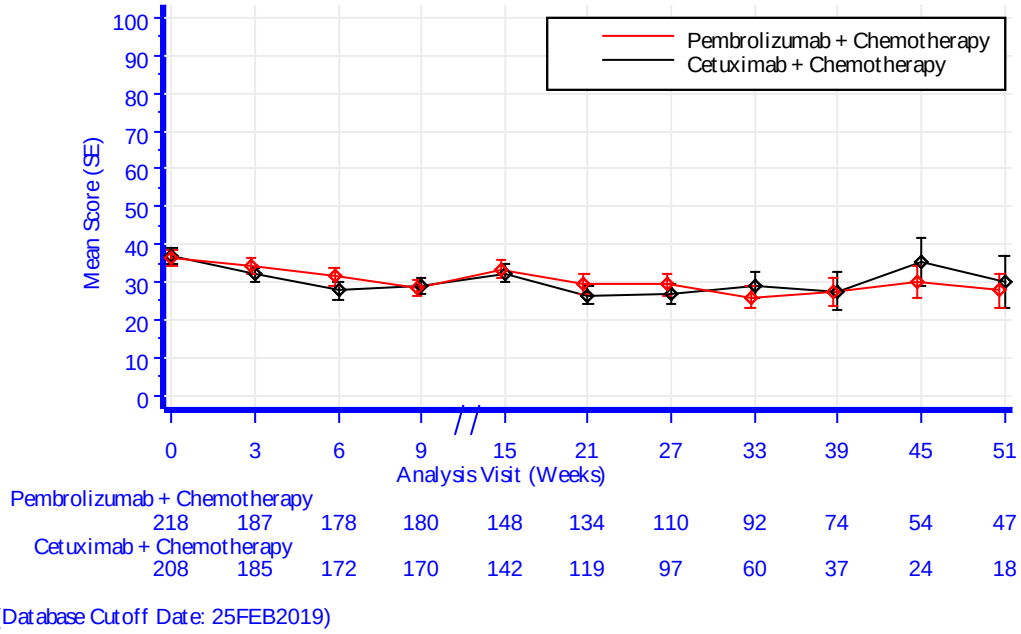


Abbildung 19: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schluckprobleme (Dysphagie) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-43 und Abbildung 19 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schluckprobleme (Dysphagie) zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 Gefühlsstörungen (Geschmacks- und Geruchssinn)

Tabelle 4-44: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Gefühlsstörungen (Geschmacks- und Geruchssinn) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Gefühlsstörungen[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 26,9 (30,4) 16,7 (0; 50) 0; 100	208 27,2 (30) 16,7 (0; 50) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 25,6 (27) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	185 27,7 (28,3) 16,7 (0; 50) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 25,5 (27,8) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	172 26,4 (26,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 25,6 (25,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	170 27,3 (27,7) 16,7 (0; 50) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 25,7 (25,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	142 28,9 (27,4) 16,7 (0; 50) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 26,1 (27,3) 16,7 (0; 50) 0; 100	119 23,8 (25) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 26,2 (28,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	97 24,2 (29,5) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 23,6 (27,1) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	60 23,9 (28,4) 16,7 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-H&N35 Gefühlsstörungen[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Woche 39		
N[e]	74	37
Mittelwert (SD)	23,9 (29,9)	23,4 (30,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	24,7 (25,2)	29,2 (34,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	25 (0; 41,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	20,9 (23,2)	25,9 (34,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	8,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

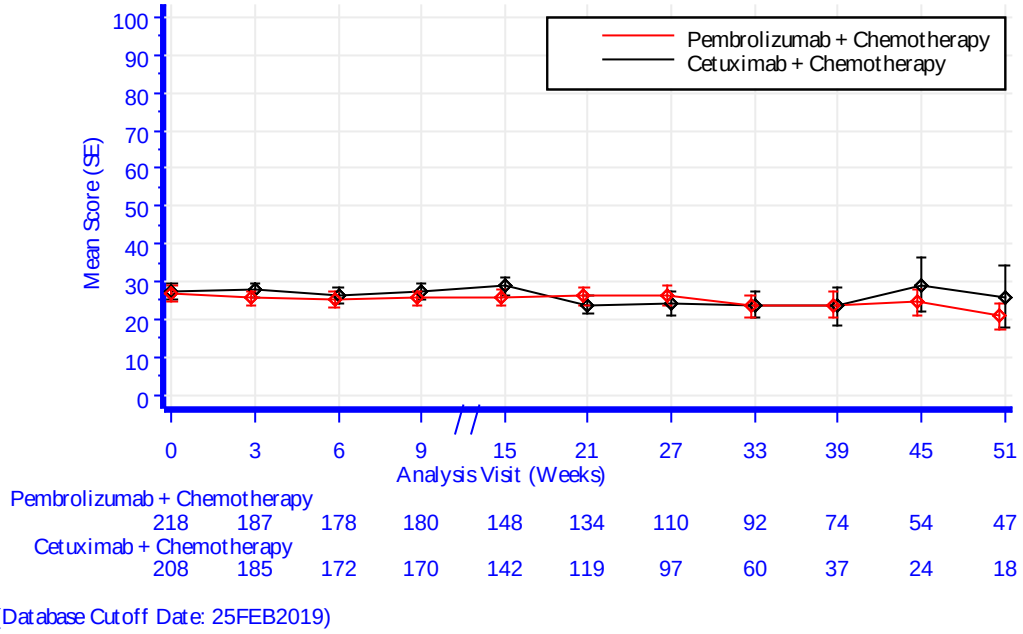


Abbildung 20: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Gefühlsstörungen (Geschmacks- und Geruchssinn) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-44 und Abbildung 20 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Gefühlsstörungen (Geschmacks- und Geruchssinn) zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 Sprachprobleme

Tabelle 4-45: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Sprachprobleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 33,1 (30,1) 22,2 (11,1; 55,6) 0; 100	208 36 (30) 33,3 (11,1; 55,6) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 30,4 (27) 22,2 (11,1; 44,4) 0; 100	185 34,3 (29,7) 22,2 (11,1; 55,6) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 27,8 (28,5) 22,2 (0; 44,4) 0; 100	172 29,7 (27,4) 22,2 (11,1; 44,4) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 26 (25,7) 22,2 (0; 44,4) 0; 100	170 29,2 (27,3) 22,2 (0; 44,4) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 25,2 (27,1) 22,2 (0; 44,4) 0; 100	143 30,5 (27,6) 22,2 (11,1; 44,4) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 26,6 (29,7) 11,1 (0; 44,4) 0; 100	119 27,4 (26) 22,2 (0; 44,4) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	110 25,4 (27,1) 22,2 (0; 44,4)	97 31,4 (27,7) 22,2 (11,1; 55,6)

EORTC QLQ-H&N35 Sprachprobleme[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 20,9 (25,1) 11,1 (0; 33,3) 0; 100	60 32,2 (27,3) 33,3 (11,1; 55,6) 0; 88,9
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 19,1 (23,2) 11,1 (0; 33,3) 0; 100	37 26,1 (25,6) 22,2 (11,1; 33,3) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 21,6 (24,6) 11,1 (0; 33,3) 0; 100	24 36,6 (31,2) 44,4 (5,6; 61,1) 0; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 21,7 (24,3) 11,1 (0; 44,4) 0; 77,8	18 36,4 (33,4) 22,2 (11,1; 55,6) 0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

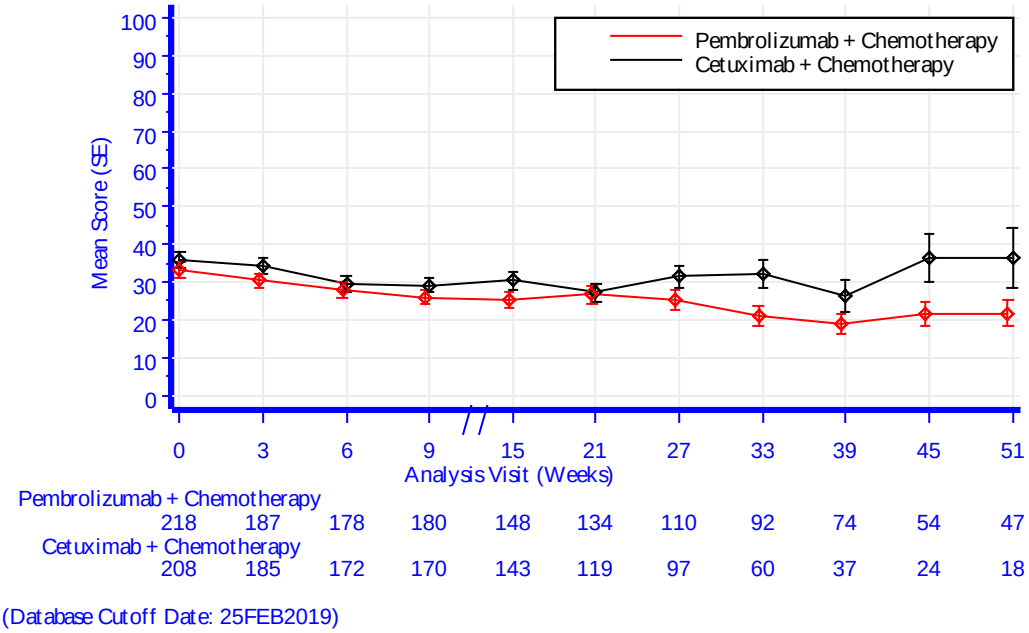


Abbildung 21: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprachprobleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-45 und Abbildung 21 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Sprachprobleme zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen zwischen Woche 33 und 51 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 Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen

Tabelle 4-46: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e]	218	208
Mittelwert (SD)	31,8 (29,2)	38,1 (32,2)
Median (Q1; Q3)	25 (8,3; 50)	33,3 (8,3; 58,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[e]	187	185
Mittelwert (SD)	31,3 (27,8)	33,9 (30,6)
Median (Q1; Q3)	25 (8,3; 50)	25 (8,3; 50)

EORTC QLQ-H&N35 Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 26,7 (26,1) 20,8 (0; 41,7) 0; 100	172 30,5 (29,1) 20,8 (8,3; 50) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 25,5 (25,8) 25 (0; 33,3) 0; 100	170 28,4 (28,9) 16,7 (0; 41,7) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 28,2 (27,6) 25 (8,3; 41,7) 0; 100	143 33,4 (29) 33,3 (8,3; 50) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 28 (29) 16,7 (0; 41,7) 0; 100	119 29,1 (28) 25 (8,3; 41,7) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 25 (25,2) 16,7 (0; 41,7) 0; 100	97 27,1 (26,1) 25 (8,3; 41,7) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 20 (23,1) 8,3 (0; 33,3) 0; 100	60 27,5 (29,2) 16,7 (0; 41,7) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 20,9 (25,6) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	37 26,6 (31,7) 16,7 (0; 33,3) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 23,1 (26,4) 16,7 (0; 41,7) 0; 100	24 27,8 (28) 16,7 (8,3; 41,7) 0; 83,3
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 21,6 (24,7) 8,3 (0; 41,7) 0; 100	18 24,1 (23,7) 25 (0; 41,7) 0; 75

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1

EORTC QLQ-H&N35 Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	Cetuximab + Chemotherapie[c]
	N[d] = 230	N[d] = 220
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

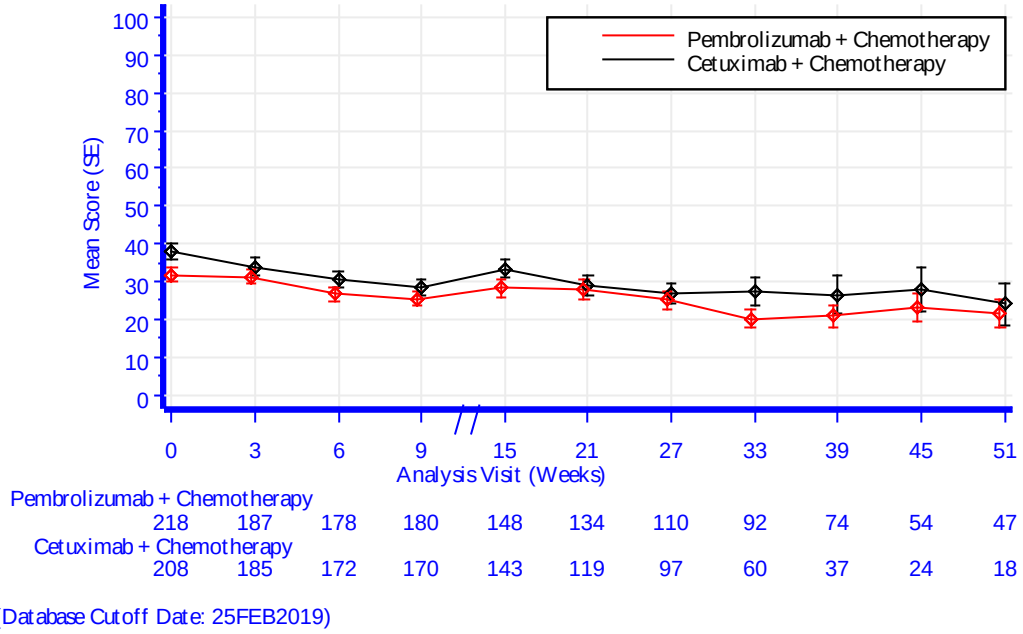


Abbildung 22: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-46 und Abbildung 22 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen in Woche 15 und 33 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 Probleme mit Sozialkontakten

Tabelle 4-47: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Probleme mit Sozialkontakten[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 19,8 (24,3) 6,7 (0; 33,3) 0; 100	208 22 (24,7) 13,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 19,5 (23) 13,3 (0; 33,3) 0; 100	185 22,7 (23,7) 13,3 (0; 40) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 18,2 (22,8) 6,7 (0; 26,7) 0; 100	172 19,3 (22,7) 13,3 (0; 30) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 16,6 (21,2) 6,7 (0; 26,7) 0; 100	170 18,3 (21) 10 (0; 33,3) 0; 93,3
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 19,1 (23,5) 13,3 (0; 33,3) 0; 100	143 19,9 (22,3) 13,3 (0; 33,3) 0; 93,3
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 20 (25,4) 6,7 (0; 33,3) 0; 100	119 18,4 (20,6) 13,3 (0; 33,3) 0; 86,7
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 15,8 (20,9) 6,7 (0; 26,7) 0; 100	97 17 (20,5) 13,3 (0; 26,7) 0; 93,3
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 14,1 (18,1) 3,3 (0; 26,7) 0; 80	60 18,3 (22,4) 13,3 (0; 33,3) 0; 93,3
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	74 14,2 (21,5) 6,7 (0; 20)	37 20,2 (22,2) 13,3 (0; 33,3)

EORTC QLQ-H&N35 Probleme mit Sozialkontakten[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 80
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	13,7 (20,2)	20 (24,1)
Median (Q1; Q3)	6,7 (0; 20)	10 (0; 30)
Min, Max	0; 100	0; 93,3
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	13,5 (19,4)	18,5 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 26,7)	20 (0; 26,7)
Min, Max	0; 60	0; 93,3

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

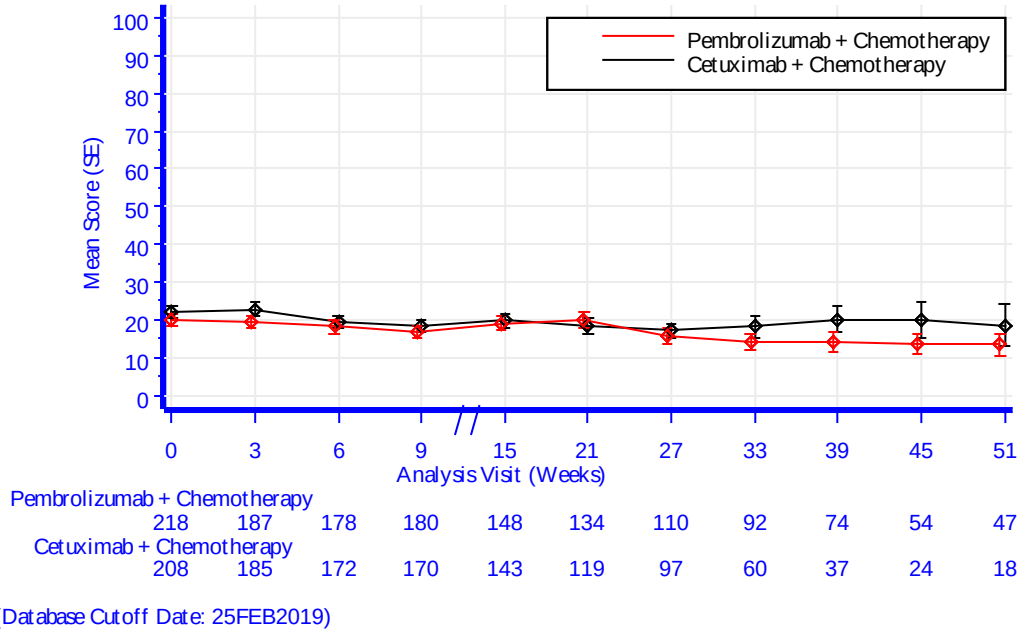


Abbildung 23: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-47 und Abbildung 23 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 Verminderte Sexualität

Tabelle 4-48: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verminderte Sexualität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	216 37,3 (36,9) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	206 42,2 (37,3) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	185 41 (37,9) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	182 42,8 (37,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	176 38,3 (37) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	165 44,7 (36,4) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 40,6 (35,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	167 40,1 (36,1) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	145 39,1 (37) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	141 44,8 (37,1) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	130 41,4 (36,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	118 42,2 (36,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	108 34,9 (37,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	96 45,7 (39,2) 33,3 (0; 100) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	91 29,1 (32,5) 33,3 (0; 50) 0; 100	60 42,5 (38,4) 33,3 (0; 75) 0; 100

EORTC QLQ-H&N35 Verminderte Sexualität[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Woche 39		
N[e]	73	37
Mittelwert (SD)	26,5 (32,5)	40,5 (42)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 50)	33,3 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	31,2 (34)	40,3 (37,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	46	18
Mittelwert (SD)	29 (34)	31,5 (37,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 66,7)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

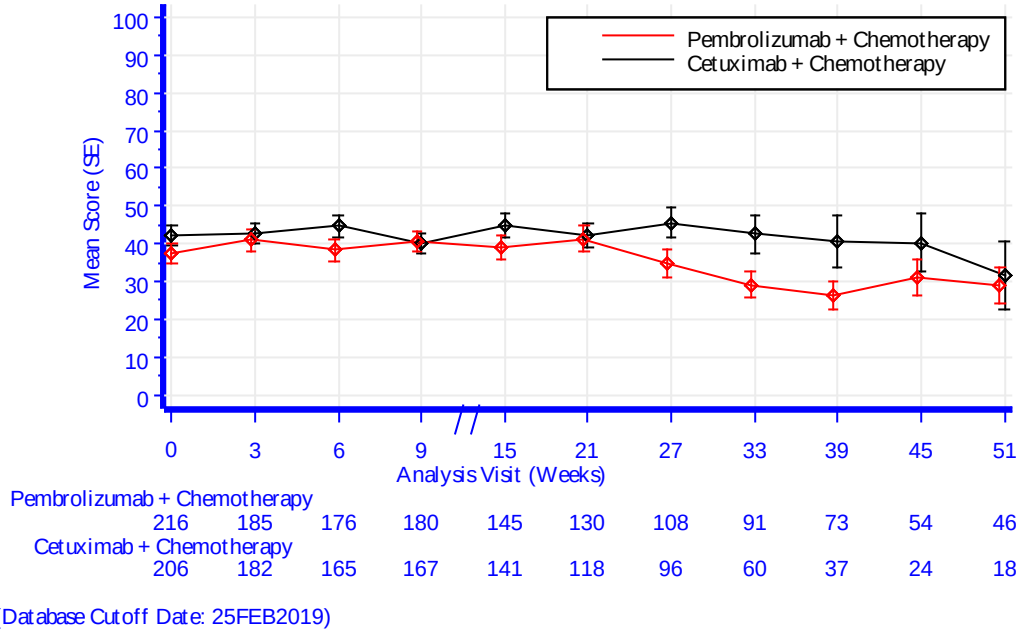


Abbildung 24: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verminderte Sexualität zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-48 und Abbildung 24 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verminderte Sexualität zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen in Woche 6 und zwischen Woche 27 und 39 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 Zahnprobleme

Tabelle 4-49: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Zahnprobleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Zahnprobleme[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 25,5 (34,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	208 25,8 (35) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 21,6 (31,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	185 20,5 (30,5) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 19,1 (29,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	172 19 (30,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 20,6 (31,2) 0 (0; 33,3) 0; 100	170 20,2 (32,7) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 19,6 (29,6) 0 (0; 33,3) 0; 100	142 18,8 (32,4) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 24,9 (36,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	119 21,3 (30,9) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	110 24,2 (35,8) 0 (0; 33,3)	97 18,9 (30,4) 0 (0; 33,3)

EORTC QLQ-H&N35 Zahnprobleme[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 22,5 (32,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	60 18,3 (29,1) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 20,3 (31,1) 0 (0; 33,3) 0; 100	37 24,3 (34,8) 0 (0; 33,3) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 20,4 (33,3) 0 (0; 33,3) 0; 100	24 29,2 (34,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 16,3 (27,7) 0 (0; 33,3) 0; 100	18 22,2 (32,3) 0 (0; 33,3) 0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

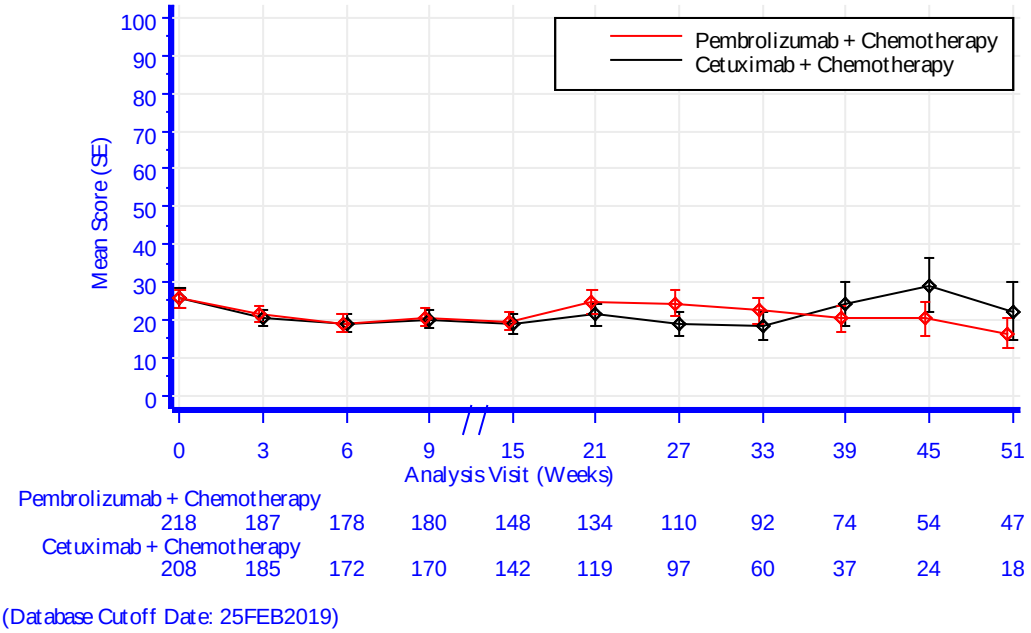


Abbildung 25: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Zahnprobleme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-49 und Abbildung 25 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Zahnprobleme zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 Probleme beim Mundöffnen (Trismus)

Tabelle 4-50: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Probleme beim Mundöffnen[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e]	218	208
Mittelwert (SD)	37,5 (38)	40,2 (38,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[e]	187	185
Mittelwert (SD)	37,6 (35,5)	36,2 (35,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-H&N35 Probleme beim Mundöffnen[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Woche 6		
N[e]	178	172
Mittelwert (SD)	31,8 (35,2)	30 (33,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N[e]	180	170
Mittelwert (SD)	33,3 (36,6)	32,2 (33,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 15		
N[e]	148	142
Mittelwert (SD)	35,1 (36,4)	31,9 (34,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 21		
N[e]	134	119
Mittelwert (SD)	33,6 (38,2)	28,6 (31,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N[e]	110	97
Mittelwert (SD)	30,3 (35,1)	31,3 (33,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[e]	92	60
Mittelwert (SD)	29,3 (34,2)	28,9 (32,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 50)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 39		
N[e]	74	37
Mittelwert (SD)	27,9 (34,5)	32,4 (33,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	32,1 (36,6)	37,5 (35,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	24,1 (31,6)	37 (34,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of

EORTC QLQ-H&N35 Probleme beim Mundöffnen[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

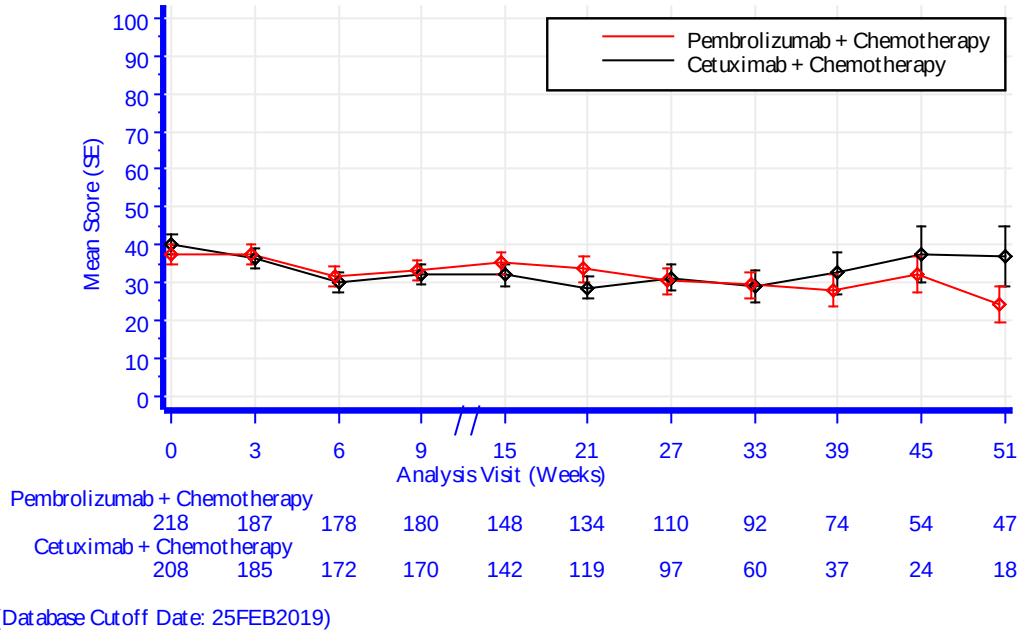


Abbildung 26: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-50 und Abbildung 26 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 Mundtrockenheit

Tabelle 4-51: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Mundtrockenheit[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 46,5 (36,1) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	208 42,6 (35) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 44,9 (35,3) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	185 42 (34,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 41 (34,5) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	172 41,9 (31,7) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 40 (32,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	170 42 (31,3) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 43,5 (31,5) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100	142 36,6 (30,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 41,8 (32,6) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100	119 36,1 (29,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 37,3 (33,1) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	97 32 (29,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 38,8 (30,2) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100	60 29,4 (30,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	74 43,2 (31,6) 33,3 (33,3; 66,7)	37 30,6 (28,7) 33,3 (0; 33,3)

EORTC QLQ-H&N35 Mundtrockenheit[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	36,4 (29,9)	33,3 (34,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	34,8 (30,3)	40,7 (35,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

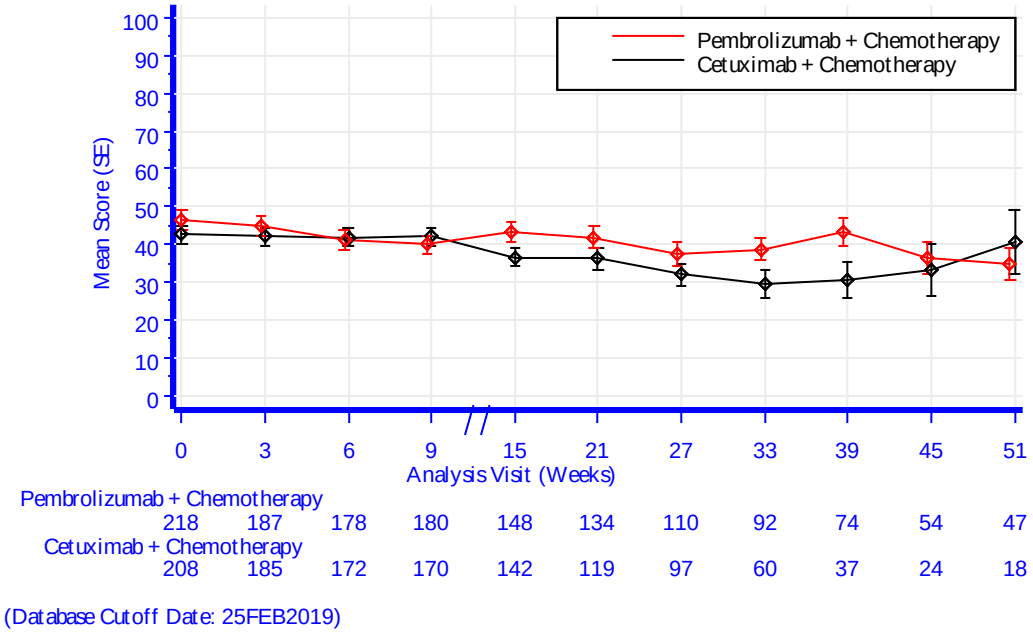


Abbildung 27: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-51 und Abbildung 27 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Mundtrockenheit zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen in Woche 15, 33 und 39 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 Klebriger Speichel

Tabelle 4-52: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Klebriger Speichel zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 47,6 (35,9) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100	208 49,7 (35) 66,7 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 45,1 (34,8) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	185 44,3 (35,2) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 40,1 (35,3) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	172 42,4 (32,1) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 41,3 (31,6) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100	170 42 (34,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 39,2 (31) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	142 44,1 (32,6) 33,3 (33,3; 66,7) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 39,1 (33,1) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	119 35,6 (30) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 40,3 (34,1) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	97 39,2 (31,9) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 34,1 (28,8) 33,3 (0; 50) 0; 100	60 37,2 (31,9) 33,3 (0; 66,7) 0; 100

EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	Cetuximab + Chemotherapie[c]
	N[d] = 230	N[d] = 220
Woche 39		
N[e]	74	37
Mittelwert (SD)	38,3 (30,6)	39,6 (35)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	38,9 (28)	44,4 (35)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (16,7; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	36,9 (28,9)	42,6 (33,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

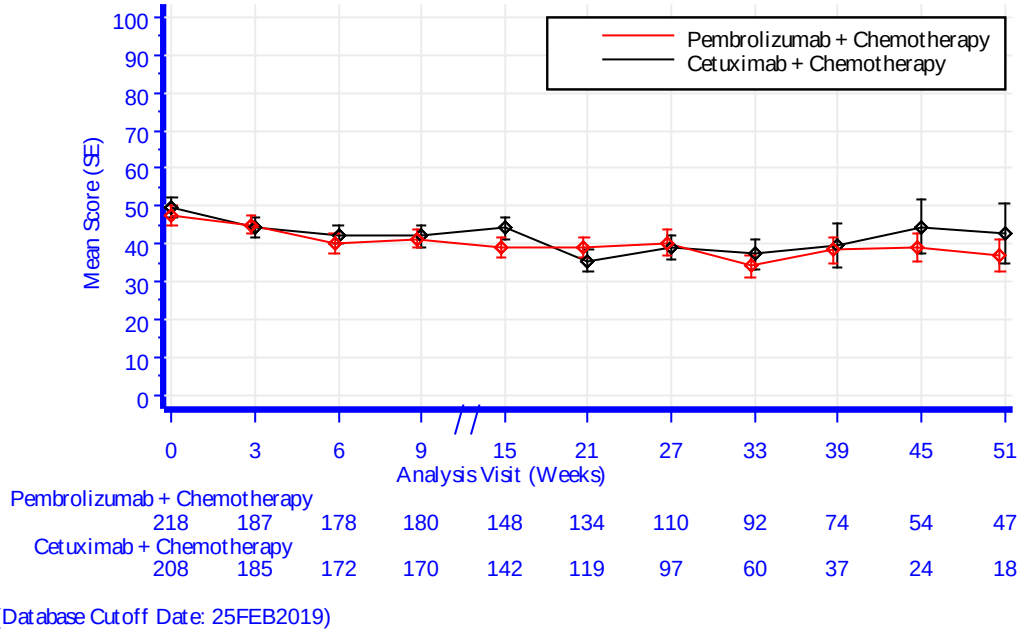


Abbildung 28: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Klebriger Speichel zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-52 und Abbildung 28 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Klebriger Speichel zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 Husten

Tabelle 4-53: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Husten[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 34,1 (30,9) 33,3 (0; 66,7) 0; 100	208 34,9 (32,6) 33,3 (0; 66,7) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 30,1 (27,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	185 28,8 (29,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 27,3 (28,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	172 27,1 (26,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 27,4 (29,1) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	170 27,3 (28) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 28,6 (27,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	142 29,3 (29,3) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 28,9 (30,5) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	119 25,8 (27,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 27 (28,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	97 24,1 (24,4) 33,3 (0; 33,3) 0; 100

EORTC QLQ-H&N35 Husten[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 25,7 (26,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	60 29,4 (30,7) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 24,3 (29,3) 16,7 (0; 33,3) 0; 100	37 27,9 (28,9) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 25,3 (29,6) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	24 34,7 (31,8) 33,3 (0; 33,3) 0; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 25,5 (28) 33,3 (0; 33,3) 0; 100	18 33,3 (36,2) 33,3 (0; 33,3) 0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

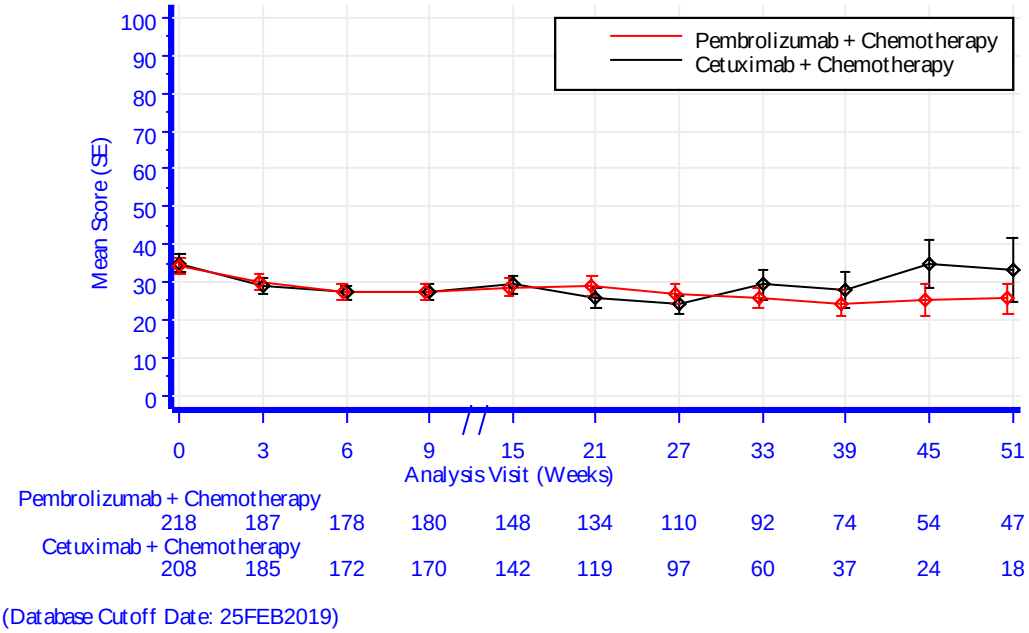


Abbildung 29: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-53 und Abbildung 29 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Husten zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 Krankheitsgefühl

Tabelle 4-54: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Krankheitsgefühl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Krankheitsgefühl[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e]	218	208
Mittelwert (SD)	30,4 (30,6)	32,5 (31)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[e]	187	185
Mittelwert (SD)	28,2 (27,5)	26,5 (26,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-H&N35 Krankheitsgefühl[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Woche 6		
N[e]	178	172
Mittelwert (SD)	26,8 (29)	26,7 (28,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N[e]	180	170
Mittelwert (SD)	24,3 (27)	24,5 (25,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 15		
N[e]	148	142
Mittelwert (SD)	25,7 (28,6)	23,7 (25,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 21		
N[e]	134	119
Mittelwert (SD)	24,4 (31,2)	22,1 (26,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N[e]	110	97
Mittelwert (SD)	21,5 (27,3)	24,7 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[e]	92	60
Mittelwert (SD)	19,2 (26,3)	26,7 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 39		
N[e]	74	37
Mittelwert (SD)	19,4 (25,9)	23,4 (27,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	19,8 (31,4)	26,4 (34)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	18,4 (28,5)	18,5 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of

EORTC QLQ-H&N35 Krankheitsgefühl[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	Cetuximab + Chemotherapie[c]
	N[d] = 230	N[d] = 220
Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

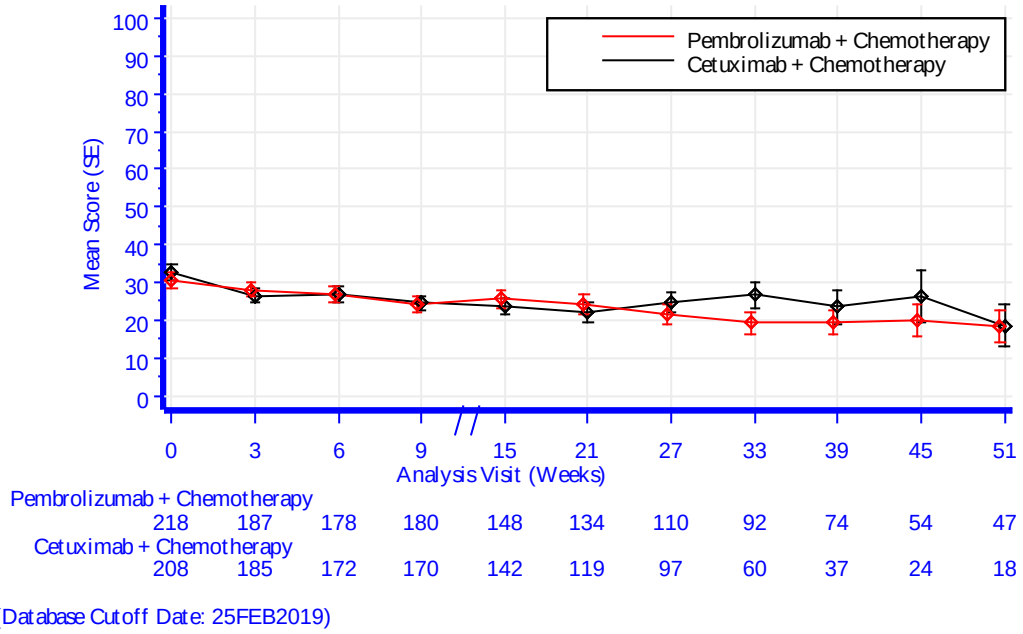


Abbildung 30: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Krankheitsgefühl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-54 und Abbildung 30 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Krankheitsgefühl zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf eine Ausnahme in Woche 33 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 Schmerzmitteleinnahme

Tabelle 4-55: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzmitteleinnahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmitteleinnahme[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	Cetuximab + Chemotherapie[c]
	N[d] = 230	N[d] = 220
Baseline		
N[e]	218	208

EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmitteleinnahme[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	**Cetuximab + Chemotherapie[c]**
	N[d] = 230	N[d] = 220
Mittelwert (SD)	68,8 (46,4)	66,8 (47,2)
Median (Q1; Q3)	100 (0; 100)	100 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[e]	187	185
Mittelwert (SD)	62,6 (48,5)	52,4 (50,1)
Median (Q1; Q3)	100 (0; 100)	100 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N[e]	178	172
Mittelwert (SD)	61,2 (48,9)	48,3 (50,1)
Median (Q1; Q3)	100 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N[e]	180	170
Mittelwert (SD)	64,4 (48)	40,6 (49,3)
Median (Q1; Q3)	100 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 15		
N[e]	148	143
Mittelwert (SD)	57,4 (49,6)	46,2 (50)
Median (Q1; Q3)	100 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 21		
N[e]	134	119
Mittelwert (SD)	53 (50,1)	42 (49,6)
Median (Q1; Q3)	100 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N[e]	110	97
Mittelwert (SD)	51,8 (50,2)	49,5 (50,3)
Median (Q1; Q3)	100 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[e]	92	60
Mittelwert (SD)	46,7 (50,2)	48,3 (50,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 39		
N[e]	74	37
Mittelwert (SD)	43,2 (49,9)	48,6 (50,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	38,9 (49,2)	54,2 (50,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	100 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		

EORTC QLQ-H&N35 Schmerzmitteleinnahme[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	40,4 (49,6)	38,9 (50,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

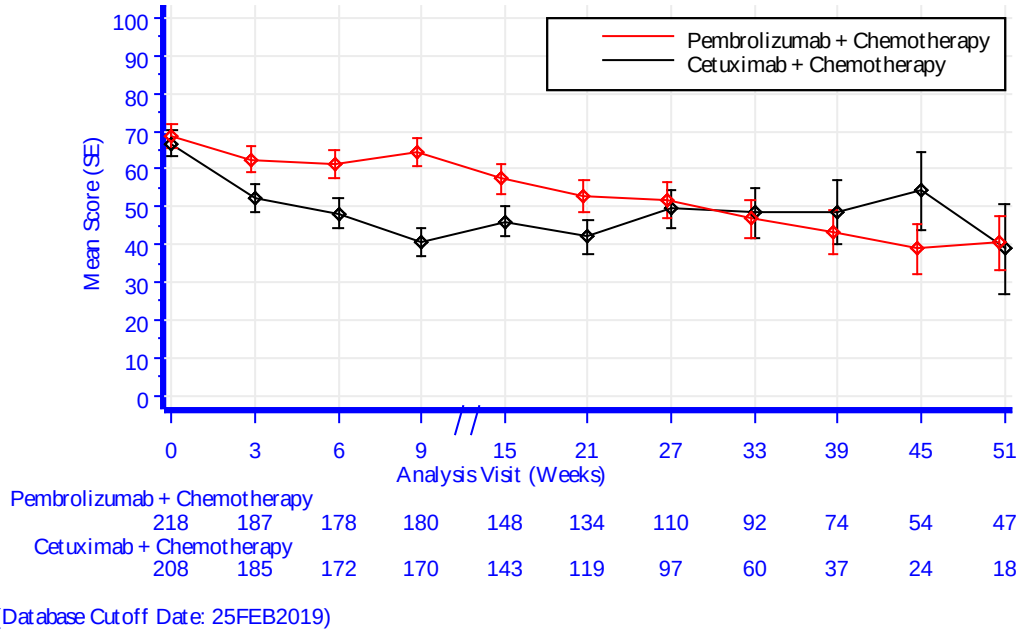


Abbildung 31: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzmitteleinnahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-55 und Abbildung 31 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzmitteleinnahme zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen zwischen Woche 3 und 21 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 Nahrungsergänzungsmitteleinnahme

Tabelle 4-56: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmitteleinnahme[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 37,6 (48,6) 0 (0; 100) 0; 100	208 37,5 (48,5) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 40,1 (49,1) 0 (0; 100) 0; 100	185 37,8 (48,6) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 38,2 (48,7) 0 (0; 100) 0; 100	172 40,7 (49,3) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 38,3 (48,8) 0 (0; 100) 0; 100	170 40 (49,1) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 38,5 (48,8) 0 (0; 100) 0; 100	143 33,6 (47,4) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 35,8 (48,1) 0 (0; 100) 0; 100	119 36,1 (48,2) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 30 (46) 0 (0; 100) 0; 100	97 34 (47,6) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	92 23,9 (42,9) 0 (0; 0) 0; 100	60 36,7 (48,6) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	74 24,3 (43,2) 0 (0; 0)	37 24,3 (43,5) 0 (0; 0)

EORTC QLQ-H&N35 Nahrungsergänzungsmitteleinnahme[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	24,1 (43,2)	29,2 (46,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	23,4 (42,8)	22,2 (42,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

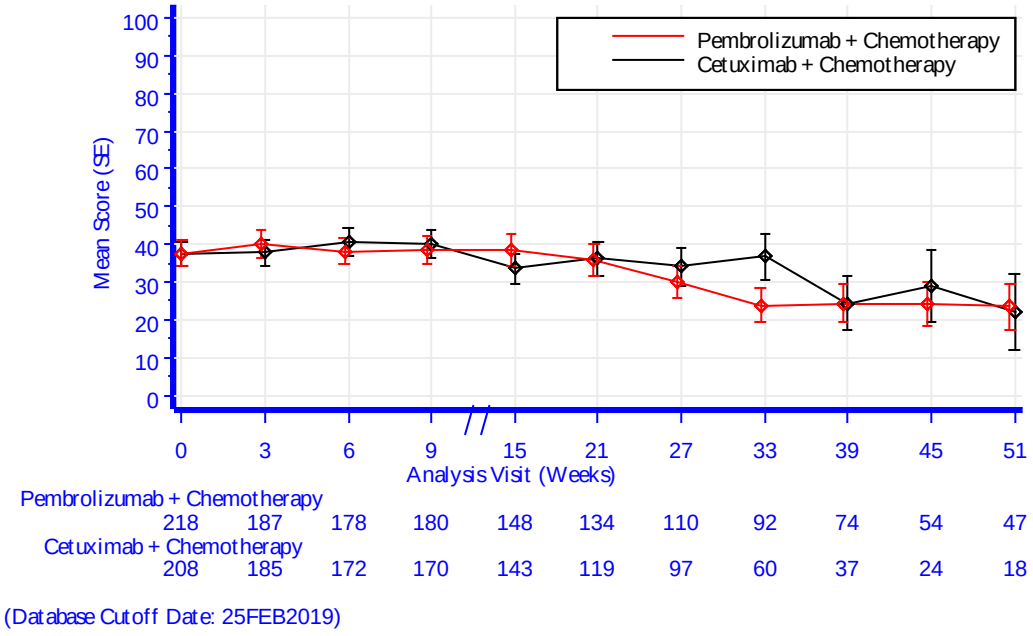


Abbildung 32: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-56 und Abbildung 32 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die

Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf eine Ausnahme in Woche 33 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 Ernährungssondeneinsatz

Tabelle 4-57: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Ernährungssondeneinsatz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Ernährungssondeneinsatz[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	218 25,2 (43,5) 0 (0; 100) 0; 100	208 26 (43,9) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	187 27,3 (44,7) 0 (0; 100) 0; 100	185 26,5 (44,2) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 28,1 (45,1) 0 (0; 100) 0; 100	172 25 (43,4) 0 (0; 50) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 29,4 (45,7) 0 (0; 100) 0; 100	170 27,1 (44,6) 0 (0; 100) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	148 29,7 (45,9) 0 (0; 100) 0; 100	143 22,4 (41,8) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 32,1 (46,9) 0 (0; 100) 0; 100	119 21 (40,9) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 26,4 (44,3) 0 (0; 100) 0; 100	97 23,7 (42,8) 0 (0; 0) 0; 100
Woche 33		
N[e]	92	60

EORTC QLQ-H&N35 Ernährungssondeneinsatz[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	Cetuximab + Chemotherapie[c]
	N[d] = 230	N[d] = 220
Mittelwert (SD)	26,1 (44,2)	25 (43,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 39		
N[e]	74	37
Mittelwert (SD)	23 (42,4)	21,6 (41,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	22,2 (42)	25 (44,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	17 (38)	11,1 (32,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

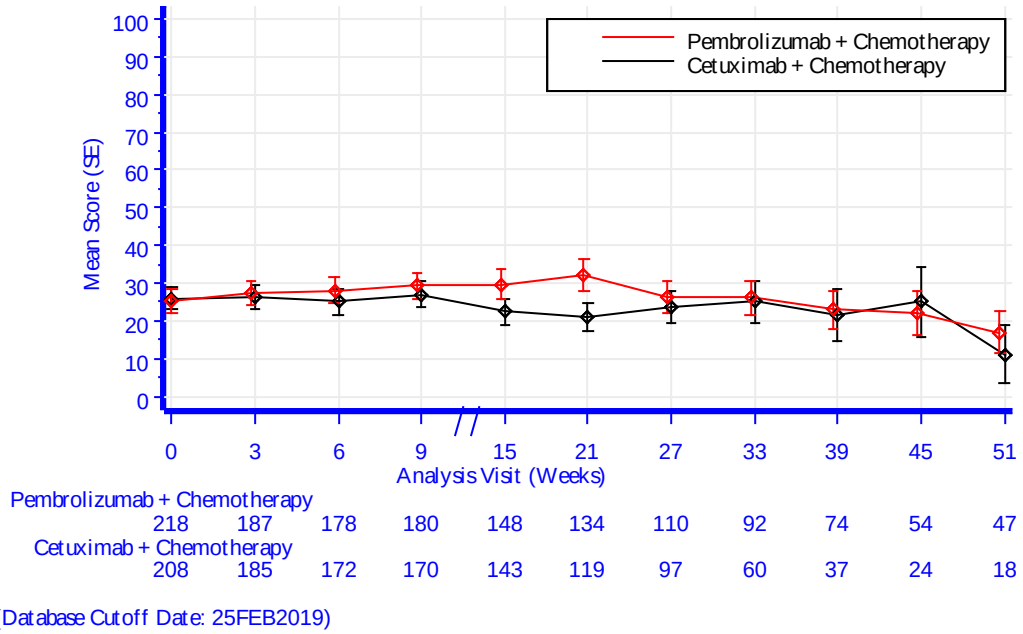


Abbildung 33: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Ernährungssondeneinsatz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-57 und Abbildung 33 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Ernährungssondeneinsatz zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf eine Ausnahme in Woche 21 auch 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 Gewichtsverlust

Tabelle 4-58: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Gewichtsverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsabnahme[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e]	218	208
Mittelwert (SD)	51,4 (50,1)	51,4 (50,1)
Median (Q1; Q3)	100 (0; 100)	100 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[e]	187	185
Mittelwert (SD)	49,7 (50,1)	47 (50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N[e]	178	172
Mittelwert (SD)	40,4 (49,2)	37,2 (48,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N[e]	180	170
Mittelwert (SD)	41,1 (49,3)	36,5 (48,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 15		
N[e]	148	143
Mittelwert (SD)	37,2 (48,5)	32,2 (46,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 21		
N[e]	134	119
Mittelwert (SD)	29,1 (45,6)	25,2 (43,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N[e]	110	97
Mittelwert (SD)	20 (40,2)	33 (47,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 100)

EORTC QLQ-H&N35 Gewichtsabnahme[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[e]	92	60
Mittelwert (SD)	22,8 (42,2)	35 (48,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 39		
N[e]	74	37
Mittelwert (SD)	13,5 (34,4)	32,4 (47,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	18,5 (39,2)	37,5 (49,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	19,1 (39,8)	38,9 (50,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

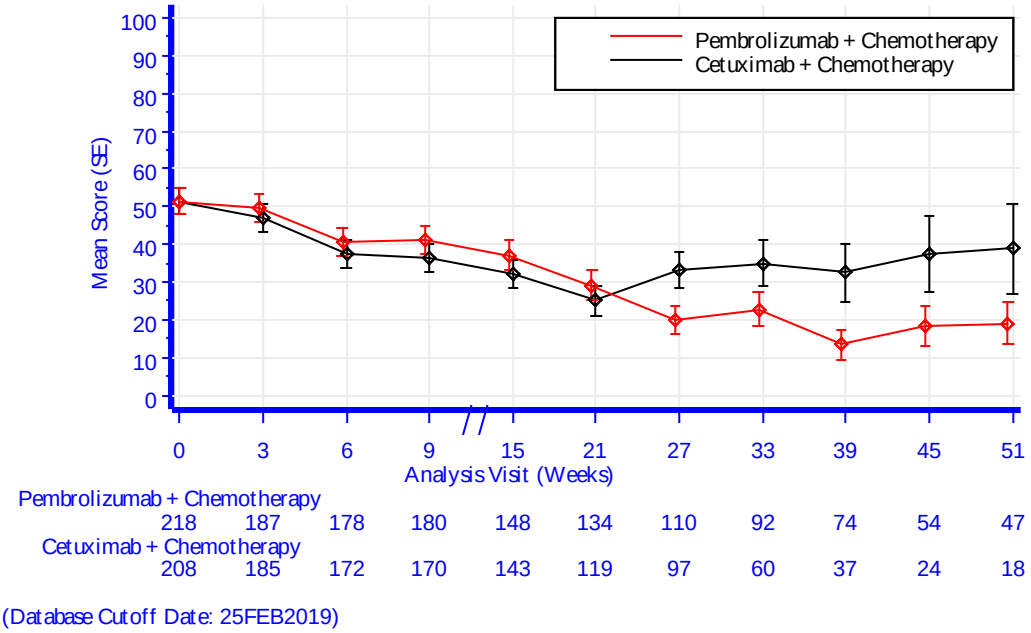


Abbildung 34: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Gewichtsverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-58 und Abbildung 34 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Gewichtsverlust zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf Ausnahmen zwischen Woche 27 und 51 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 Gewichtszunahme

Tabelle 4-59: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Gewichtszunahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e]	218	208
Mittelwert (SD)	16,5 (37,2)	14,9 (35,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[e]	187	185
Mittelwert (SD)	20,9 (40,7)	25,4 (43,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 100)

EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	**Cetuximab + Chemotherapie[c]**
	N[d] = 230	N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N[e]	178	172
Mittelwert (SD)	27 (44,5)	25,6 (43,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N[e]	180	170
Mittelwert (SD)	26,1 (44)	36,5 (48,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 15		
N[e]	148	143
Mittelwert (SD)	29,1 (45,6)	30,8 (46,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 21		
N[e]	134	119
Mittelwert (SD)	36,6 (48,3)	33,6 (47,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N[e]	110	97
Mittelwert (SD)	31,8 (46,8)	35,1 (48)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 33		
N[e]	92	60
Mittelwert (SD)	33,7 (47,5)	25 (43,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 39		
N[e]	74	37
Mittelwert (SD)	29,7 (46)	29,7 (46,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	35,2 (48,2)	41,7 (50,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	38,3 (49,1)	27,8 (46,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 100)	0 (0; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptomniveau hin (d. h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1

	Studie: KEYNOTE 048[b]	
EORTC QLQ-H&N35 Gewichtszunahme[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[c]** N[d] = 230	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220

e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

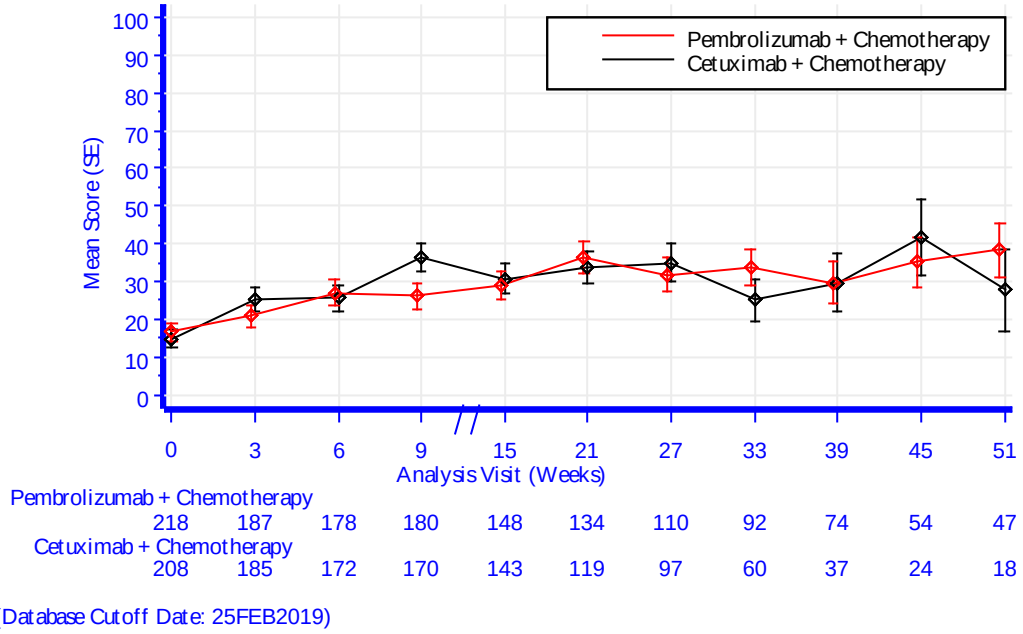


Abbildung 35: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Gewichtszunahme zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-H&N35 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-59 und Abbildung 35 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Gewichtszunahme zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf eine Ausnahme in Woche 9 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.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-60: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS Globaler Gesundheitsstatus[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 232	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	221 68 (19,6) 70 (51; 81) 16; 100	210 67,1 (19,6) 70 (50; 80) 2; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	190 71,8 (16,3) 75 (60; 80) 20; 100	189 71,2 (16,1) 71 (60; 81) 24; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 71,3 (17,9) 75 (60; 85) 17; 100	172 71 (16) 73 (60; 80) 20; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	182 72,9 (16,9) 74 (61; 88) 19; 100	170 72,7 (16,4) 77,5 (62; 84) 26; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	150 72,6 (17,2) 75 (61; 85) 19; 100	143 72,9 (15,9) 78 (60; 83) 22; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	133 73,4 (18) 79 (60; 89) 15; 100	118 72,7 (15,5) 76 (60; 85) 20; 96
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	110 73,7 (16,8) 76,5 (62; 88) 30; 100	97 72,3 (15,8) 71 (61; 84) 28; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	94 75,1 (17,5) 80 (65; 89) 30; 100	60 74 (16,7) 79,5 (61,5; 89,5) 36; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 74,5 (17,6) 79 (59; 89) 30; 100	38 76,3 (15,7) 80 (62; 90) 40; 100

EQ-5D VAS Globaler Gesundheitsstatus[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 232	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	76,6 (16,1)	71,7 (21,3)
Median (Q1; Q3)	79 (65; 90)	77,5 (60; 90)
Min, Max	30; 100	20; 98
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	75 (19,1)	75,8 (19,8)
Median (Q1; Q3)	80 (60; 90)	81 (61; 91)
Min, Max	19; 100	30; 97

a: Ein höherer Wert weist auf einen besseren Gesundheitsstatus hin (d. h. auf einen besseren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

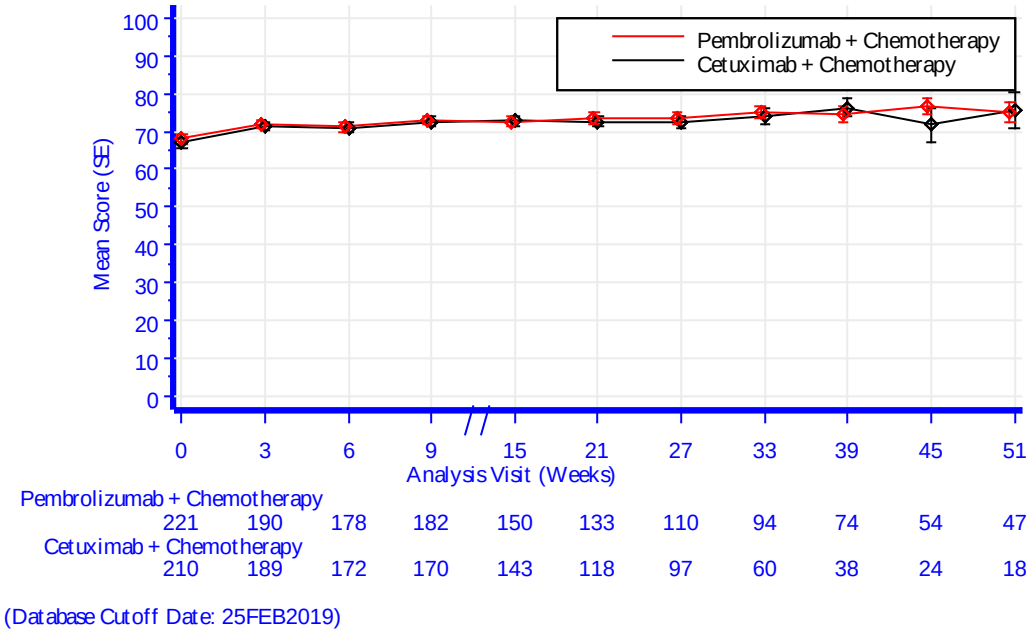


Abbildung 36: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-60 und Abbildung 36 ist ersichtlich, dass sich die Werte der VAS zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der patientenrelevante Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) dargestellt.

4.3.1.3.1.3.1 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 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 048	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und der Globale Gesundheitsstatus des eEORTC QLQ-C30 Fragenbogens Version 3.0 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 Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. 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 (47) 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 (16). ***Hauptanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität*** Von einer bestätigten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtert UND zusätzlich die darauffolgende Erhebung diese Verschlechterung bestätigt. Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Patienten die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition). ***Nebenanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität*** 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 (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45 und 51 erhoben.

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) verwendet. Die Begründung, warum auf eine Auswertung der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) verzichtet wurde, befindet sich ergänzend im Anhang 4-G4. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.
(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patient-reported Outcomes	

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[a]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 048						
EORTC QLQ-C30[b]	niedrig	Nein	ja	ja	ja	hoch
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und die fünf Funktionsskalen EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten betrugen beim Fragebogen EORTC QLQ-C30 bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 15 betrugen die Rücklaufquoten erstmals unter 70 % in beiden Behandlungsarmen. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, befindet sich in Anhang 4-G1.

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft wird.

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

In der Studie KEYNOTE 048 werden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 Analysen der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte dargestellt (Hauptanalyse). Zusätzlich wird eine deskriptive Übersicht der einzelnen Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg durchgeführt (Nebenanalyse). Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der Hauptanalyse.

Hauptanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	231	62 (26,8)	Nicht erreicht [-; -]	220	46 (20,9)	13,4 [13,4; -]	1,31 [0,89; 1,93]	0,168
Körperliche Funktion	231	79 (34,2)	Nicht erreicht [6,9; -]	220	61 (27,7)	Nicht erreicht [10,9; -]	1,28 [0,91; 1,79]	0,156
Rollenfunktion	231	75 (32,5)	Nicht erreicht [-; -]	220	79 (35,9)	Nicht erreicht [4,9; -]	0,92 [0,66; 1,26]	0,590
Emotionale Funktion	231	36 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	220	32 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,63; 1,66]	0,913
Kognitive Funktion	231	65 (28,1)	Nicht erreicht [23,7; -]	220	55 (25,0)	Nicht erreicht [10,6; -]	1,06 [0,73; 1,53]	0,762
Soziale Funktion	231	62 (26,8)	Nicht erreicht [12,2; -]	220	72 (32,7)	Nicht erreicht [6,5; -]	0,77 [0,55; 1,09]	0,141

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron`s Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 Status (stark positiv vs. nicht stark positiv)
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindesten 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-63).

Nebenanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-64: Deskriptive Übersicht des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 62 (20,6) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	209 60,1 (22,2) 66,7 (50; 75) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 62,5 (18,9) 66,7 (50; 75) 16,7; 100	188 63,7 (19,1) 66,7 (50; 75) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 65,2 (19,4) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100	172 65,8 (19) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 64,6 (18,7) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	170 66,1 (18) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 64,1 (21) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	142 65 (18,2) 66,7 (50; 83,3) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 66 (20,1) 66,7 (50; 83,3) 0; 100	119 67,6 (19,4) 66,7 (50; 83,3) 8,3; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 66,9 (18,4) 66,7 (50; 83,3) 16,7; 100	97 66,8 (18,7) 66,7 (58,3; 83,3) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 68,5 (18,9) 66,7 (50; 83,3) 25; 100	60 68,5 (18,9) 66,7 (58,3; 83,3) 16,7; 100
Woche 39		

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	Cetuximab + Chemotherapie[c]
	N[d] = 231	N[d] = 220
N[e]	74	38
Mittelwert (SD)	69,4 (17,6)	70,4 (19,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	67,9 (19,9)	68,1 (22,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	70,8 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	69,9 (20)	72,2 (21,6)
Median (Q1; Q3)	75 (50; 83,3)	79,2 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100

a: Ein höherer Wert weist auf einen besseren Gesundheitsstatus hin (d. h. auf einen besseren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung.

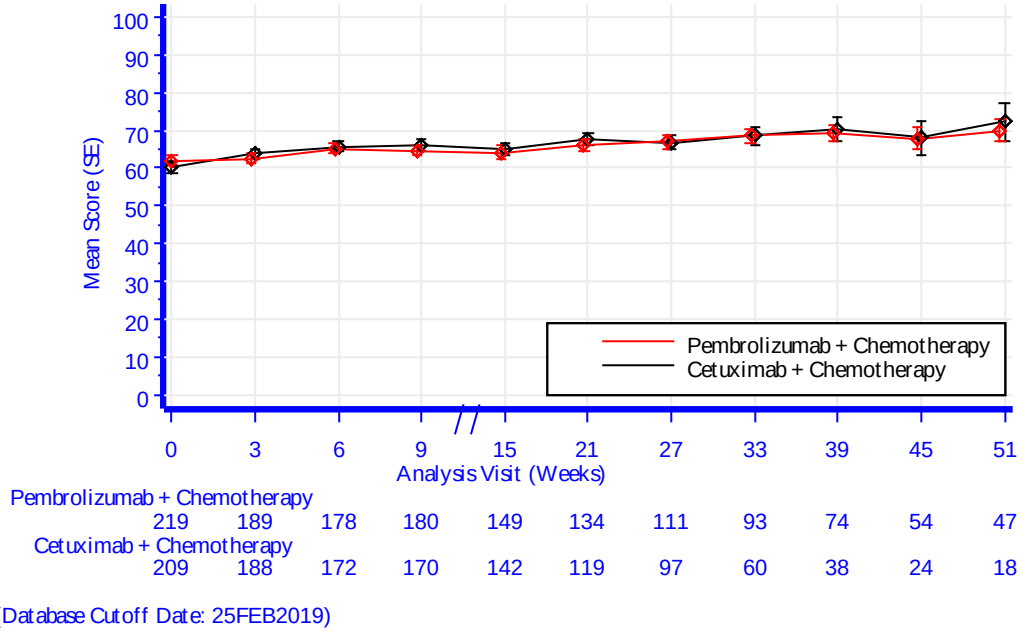


Abbildung 37: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-64 und Abbildung 37 ist ersichtlich, dass sich die Werte des globalen Gesundheitsstatus zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin

oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 4-65: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 79,4 (20,6) 86,7 (73,3; 93,3) 0; 100	209 77,7 (20,9) 80 (66,7; 93,3) 6,7; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 78,4 (19,6) 80 (73,3; 93,3) 6,7; 100	188 76,7 (21,1) 80 (66,7; 93,3) 6,7; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 76,3 (19,3) 80 (66,7; 86,7) 6,7; 100	172 79,6 (19,2) 86,7 (73,3; 93,3) 6,7; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 75,7 (19,6) 80 (66,7; 86,7) 0; 100	170 78,2 (18,9) 83,3 (66,7; 93,3) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 75,1 (20,9) 80 (66,7; 86,7) 0; 100	143 77,3 (20,2) 86,7 (66,7; 93,3) 13,3; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 75,8 (21) 80 (66,7; 93,3) 0; 100	119 78,6 (21) 86,7 (66,7; 93,3) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 76,9 (20,8) 80 (66,7; 93,3) 0; 100	97 78,8 (20,7) 86,7 (73,3; 93,3) 0; 100
Woche 33		
N[e]	93	60

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c]	Cetuximab + Chemotherapie[c]
	N[d] = 231	N[d] = 220
Mittelwert (SD)	78,4 (18,4)	77,2 (21,8)
Median (Q1; Q3)	80 (66,7; 93,3)	83,3 (66,7; 93,3)
Min, Max	26,7; 100	0; 100
Woche 39		
N[e]	74	38
Mittelwert (SD)	81 (19,4)	79,8 (18,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	83,3 (66,7; 93,3)
Min, Max	6,7; 100	26,7; 100
Woche 45		
N[e]	54	24
Mittelwert (SD)	79,1 (21,3)	78,9 (19,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	86,7 (63,3; 96,7)
Min, Max	0; 100	46,7; 100
Woche 51		
N[e]	47	18
Mittelwert (SD)	81,1 (19)	82,6 (17,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 100)	83,3 (80; 100)
Min, Max	20; 100	46,7; 100

a: Ein höherer Wert weist auf eine bessere Funktionsfähigkeit hin (d. h. auf einen besseren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

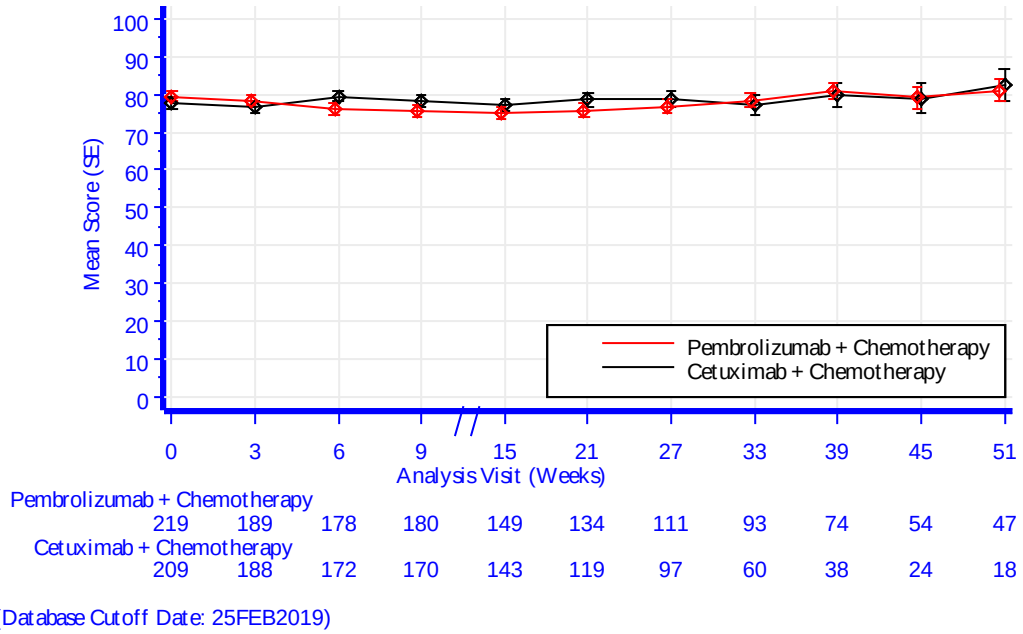


Abbildung 38: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-65 und Abbildung 38 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperliche Funktion zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 4-66: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 73 (27,2) 83,3 (50; 100) 0; 100	209 71,6 (29,2) 83,3 (50; 100) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 71,1 (28,6) 66,7 (50; 100) 0; 100	188 70,5 (28,7) 66,7 (50; 100) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 70,2 (28,4) 66,7 (50; 100) 0; 100	172 73,8 (27,4) 75 (66,7; 100) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 71 (28,4) 66,7 (58,3; 100) 0; 100	170 72,9 (27,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 69,4 (29,1) 66,7 (50; 100) 0; 100	143 72,6 (28,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 70 (31,6) 66,7 (50; 100) 0; 100	119 74,2 (29,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 76,7 (27,1) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	97 74,9 (26,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 78,1 (24,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	60 72,2 (28,6) 66,7 (58,3; 100) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 80,4 (24,7) 100 (66,7; 100) 0; 100	38 76,3 (25) 66,7 (66,7; 100) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 79 (28,6) 100 (66,7; 100) 0; 100	24 79,9 (24,6) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 82,3 (24,7) 100 (66,7; 100) 0; 100	18 83,3 (24,9) 100 (66,7; 100) 16,7; 100

a: Ein höherer Wert weist auf eine bessere Funktionsfähigkeit hin (d. h. auf einen besseren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

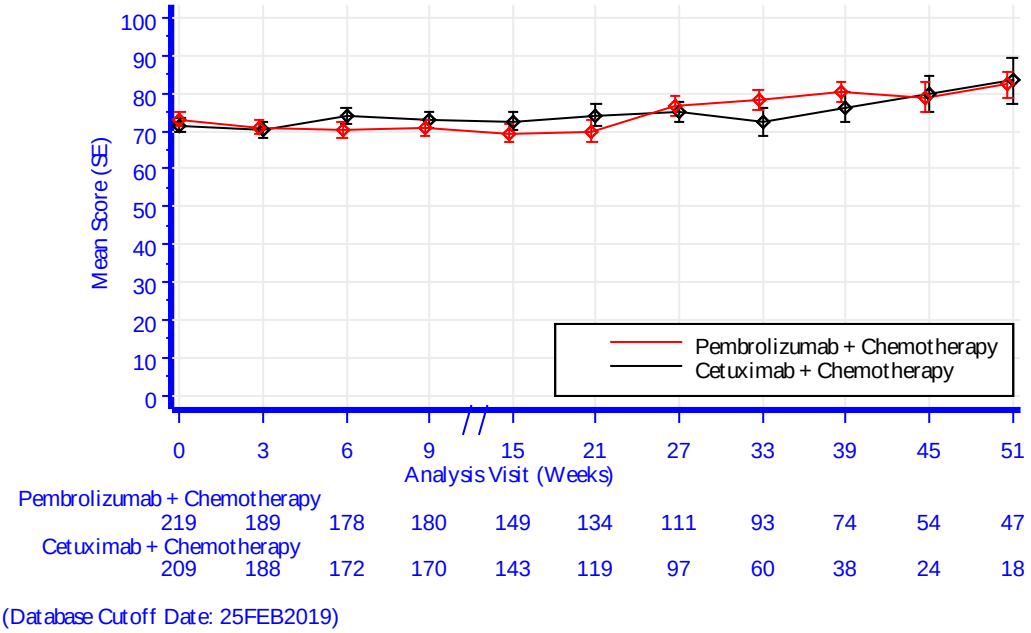


Abbildung 39: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-66 und Abbildung 39 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 4-67: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 74,6 (20,5) 75 (66,7; 91,7) 8,3; 100	209 75,1 (21,6) 75 (66,7; 91,7) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 80,3 (18,6) 83,3 (66,7; 91,7) 16,7; 100	188 78,7 (19,4) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 80,5 (19,1) 83,3 (66,7; 100) 25; 100	172 80,8 (20) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 79,7 (20,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	170 80,5 (20,4) 83,3 (66,7; 100) 8,3; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 80,5 (19,9) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	142 79,8 (19,8) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 80,1 (23,1) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100	119 80,3 (22) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 81,6 (19,6) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100	97 77,7 (21,9) 83,3 (66,7; 100) 8,3; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 81,1 (21) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100	60 79,7 (23,1) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 82,1 (21,8) 91,7 (66,7; 100) 0; 100	38 78,7 (22,5) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 81,6 (20,8) 91,7 (66,7; 100) 25; 100	24 73,3 (26) 83,3 (50; 95,8) 25; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 83,3 (21,4) 91,7 (66,7; 100) 33,3; 100	18 84,7 (16,5) 91,7 (66,7; 100) 58,3; 100

a: Ein höherer Wert weist auf eine bessere Funktionsfähigkeit hin (d. h. auf einen besseren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

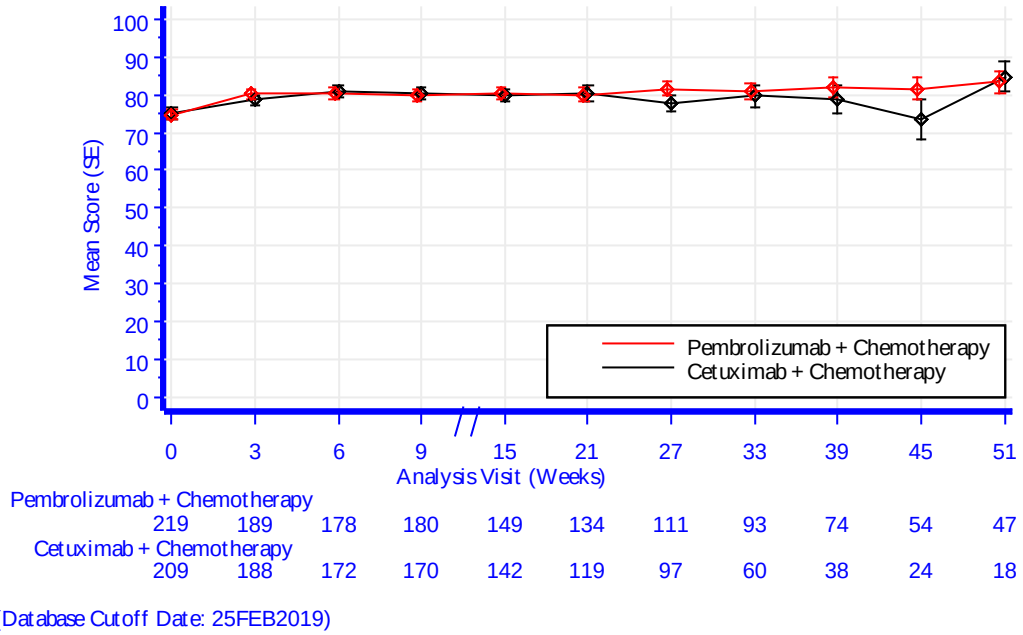


Abbildung 40: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-67 und Abbildung 40 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 4-68: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion[a]	**Studie: KEYNOTE 048[b]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Baseline		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	219 82,8 (19,7) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	209 85,3 (19,1) 83,3 (83,3; 100) 0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	189 84,4 (18,2) 83,3 (66,7; 100)	188 85,9 (18,6) 100 (83,3; 100)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 84,6 (17,1) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	172 87 (17,1) 100 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 82,9 (20,2) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	170 84,9 (18,2) 91,7 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 82,6 (20,8) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	142 82,9 (20,1) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 82,6 (22,3) 100 (66,7; 100) 16,7; 100	119 85,9 (19,5) 100 (66,7; 100) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 82,9 (21,4) 83,3 (66,7; 100) 16,7; 100	97 85,6 (19,9) 100 (83,3; 100) 16,7; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 84,9 (17,7) 83,3 (66,7; 100) 33,3; 100	60 81,4 (24,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 85,1 (20,9) 100 (66,7; 100) 0; 100	38 83,8 (23,4) 100 (66,7; 100) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 86,1 (19,4) 100 (83,3; 100) 16,7; 100	24 77,1 (29) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	47 84 (22) 100 (66,7; 100) 33,3; 100	18 85,2 (22,1) 100 (66,7; 100) 33,3; 100

a: Ein höherer Wert weist auf eine bessere Funktionsfähigkeit hin (d. h. auf einen besseren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

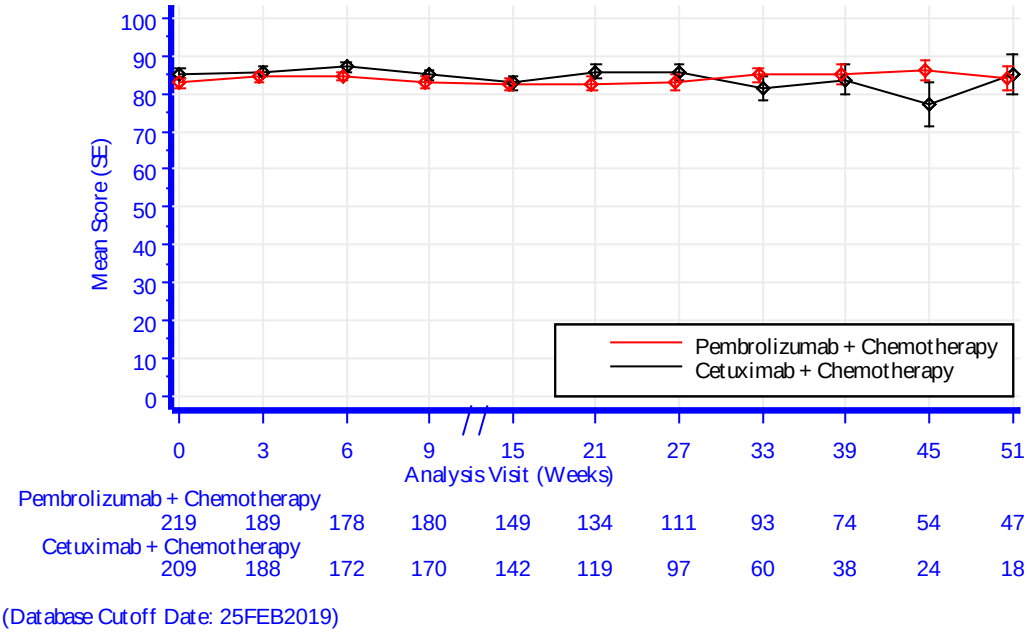


Abbildung 41: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-68 und Abbildung 41 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten 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 4-69: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Baseline		
N[e]	219	209
Mittelwert (SD)	73,5 (26,7)	75,1 (28)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	**Cetuximab + Chemotherapie[c]** N[d] = 220
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	189 74,7 (26,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	188 75,6 (24,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 6		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	178 74,8 (24,7) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	172 76,2 (24,5) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 9		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	180 78,1 (24,8) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	170 76,4 (25,4) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 15		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	149 74,8 (26) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	142 76,5 (26) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 21		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	134 78,2 (27) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	119 76,8 (26,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 27		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	111 82 (23,8) 100 (66,7; 100) 0; 100	97 78,5 (24,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 33		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	93 81,9 (22,9) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	60 76,4 (26,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 39		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	74 80,4 (23,6) 83,3 (66,7; 100) 0; 100	38 75,9 (25,3) 83,3 (66,7; 100) 0; 100
Woche 45		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3) Min, Max	54 85,2 (21,1) 100 (66,7; 100) 16,7; 100	24 76,4 (24,5) 83,3 (58,3; 100) 33,3; 100
Woche 51		
N[e] Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	47 83,7 (23,9) 100 (66,7; 100)	18 82,4 (24,6) 100 (50; 100)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion[a]	Studie: KEYNOTE 048[b]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[c] N[d] = 231	Cetuximab + Chemotherapie[c] N[d] = 220
Min, Max	0; 100	33,3; 100

a: Ein höherer Wert weist auf eine bessere Funktionsfähigkeit hin (d. h. auf einen besseren Zustand des Patienten).
b: Datenschnitt: 25. Februar 2019
c: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
d: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
e: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

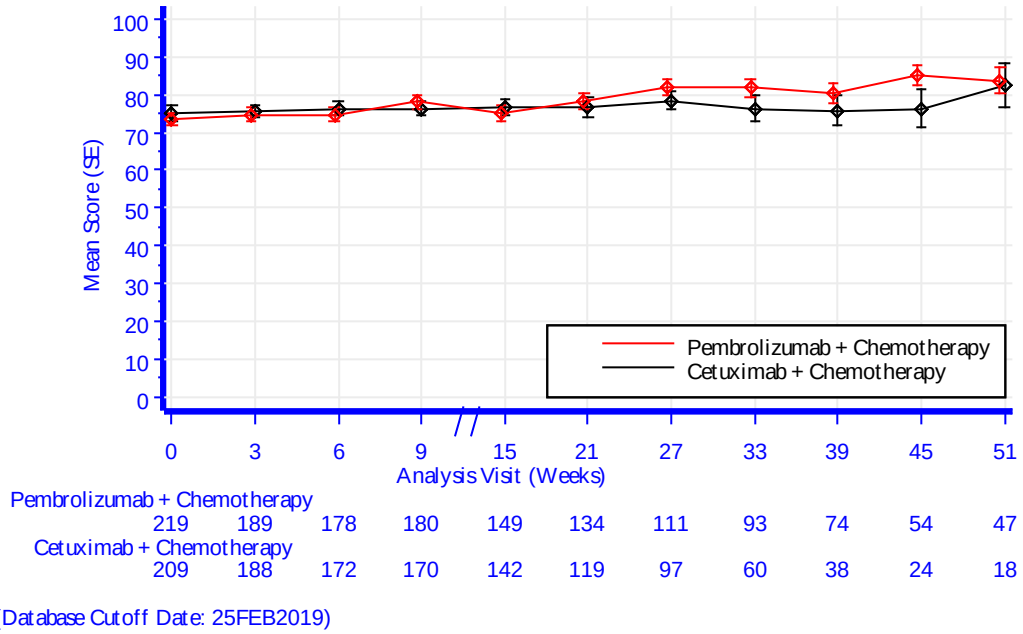


Abbildung 42: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 048 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-69 und Abbildung 42 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Soziale Funktion zwischen den Patienten die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten und den Patienten die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf eine Ausnahme in der Woche 45 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.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die patientenrelevanten Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) dargestellt.

4.3.1.3.1.4.1 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 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 048	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist 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 unerwünschtes Ereignis 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 steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, 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 zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum

Studie	Operationalisierung
	Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). Der Begriff „schwer“ wird hierbei verwendet, um die Intensität des unerwünschten Ereignisses mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 3-5) zu beschreiben. <u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u> Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) verwendet. Die Auswertungen von der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.
ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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

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

Tabelle 4-71: 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[a]**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
KEYNOTE 048						
Unerwünschte Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 048 umfasst die ASaT-Population im Interventionsarm 237 Patienten und im Kontrollarm 245 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 242 Patienten dem Interventionsarm und 235 Patienten dem Kontrollarm zugeordnet.

ASaT: All Subjects as Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 048 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (8). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU war mit 6,8 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 8,5 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU mit 5,9 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 7,5 Monaten bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-72). Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,8 Monate im Interventionsarm und 4,9 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-73). Das Verzerrungspotenzial ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-72: Übersicht der Beobachtungsdauer der ASaT-Population

Beobachtungsdauer	Studie: KEYNOTE 048[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 237	Cetuximab + Chemotherapie[b] N[c] = 245
Unerwünschte Ereignisse (Monate)[d]		
Mittelwert (SD)	8,62 (7,14)	7,03 (6,60)
Median (Q1; Q3)	6,77 (3,78; 11,11)	5,85 (3,32; 8,38)
Min, Max	0,23; 25,17	0,03; 40,87
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Monate)[d]		
Mittelwert (SD)	10,14 (7,46)	8,46 (6,57)
Median (Q1; Q3)	8,48 (5,13; 12,32)	7,52 (4,86; 9,99)
Min, Max	0,23; 27,14	0,03; 40,87

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Eintritt eines der nachfolgenden Ereignisse (relevant ist das jeweils zuerst auftretende Ereignis): 30 Tage nach Behandlungsende für unerwünschte Ereignisse bzw. 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Todeszeitpunkt oder Zeitpunkt des Datenschnitts
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-73: Übersicht der Behandlungsdauer der ASaT-Population

Ausmaß der Exposition	Studie: KEYNOTE 048[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c] = 237	Cetuximab + Chemotherapie[b] N[c] = 245
Behandlungsdauer (Monate)[d]		
Mittelwert (SD)	7,72 (7,06)	6,14 (6,66)
Median (Q1; Q3)	5,78 (2,79; 10,12)	4,86 (2,33; 7,39)
Min, Max	0,13; 24,18	0,03; 40,74

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Behandlungsdauer wird in jedem Behandlungsarm vom Tag der ersten Dosis bis zum Tag der letzten Dosis berechnet
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

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.

Im Folgenden werden die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	237	233 (98,3)	0,4 [0,3; 0,6]	245	244 (99,6)	0,4 [0,3; 0,6]	0,79 [0,66; 0,95]	0,014

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	237	150 (63,3)	13,6 [10,6; 19,0]	245	121 (49,4)	46,3 [22,6; -]	1,39 [1,09; 1,77]	0,007
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	237	203 (85,7)	5,0 [3,1; 6,1]	245	203 (82,9)	4,1 [3,1; 5,3]	1,03 [0,85; 1,26]	0,744
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	237	82 (34,6)	Nicht erreicht [54,7; -]	245	67 (27,3)	171,0 [171,0; -]	1,24 [0,90; 1,71]	0,196

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; p = 0,014) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, als auch bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 0,4 Wochen (Tabelle 4-74; Abbildung 43).

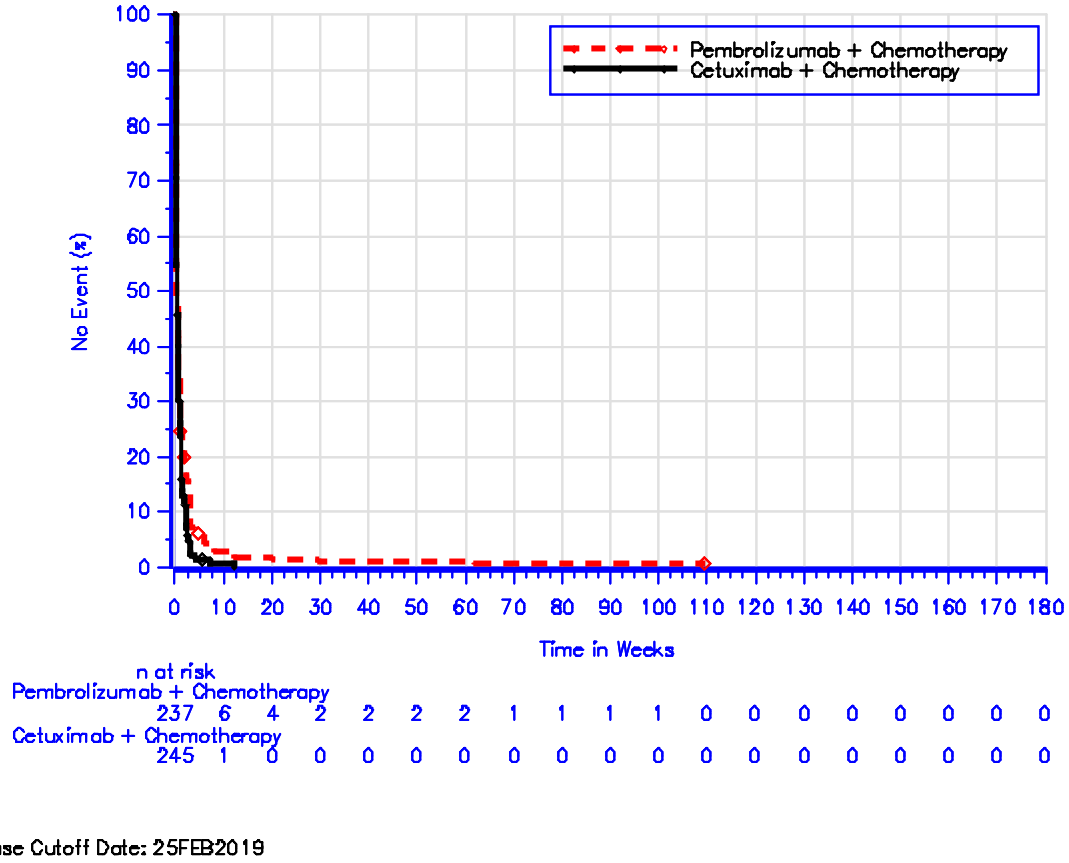


Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 048

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,39 [1,09; 1,77]; p = 0,007) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, bei 13,6 Wochen und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 46,3 Wochen (Tabelle 4-74; Abbildung 44).

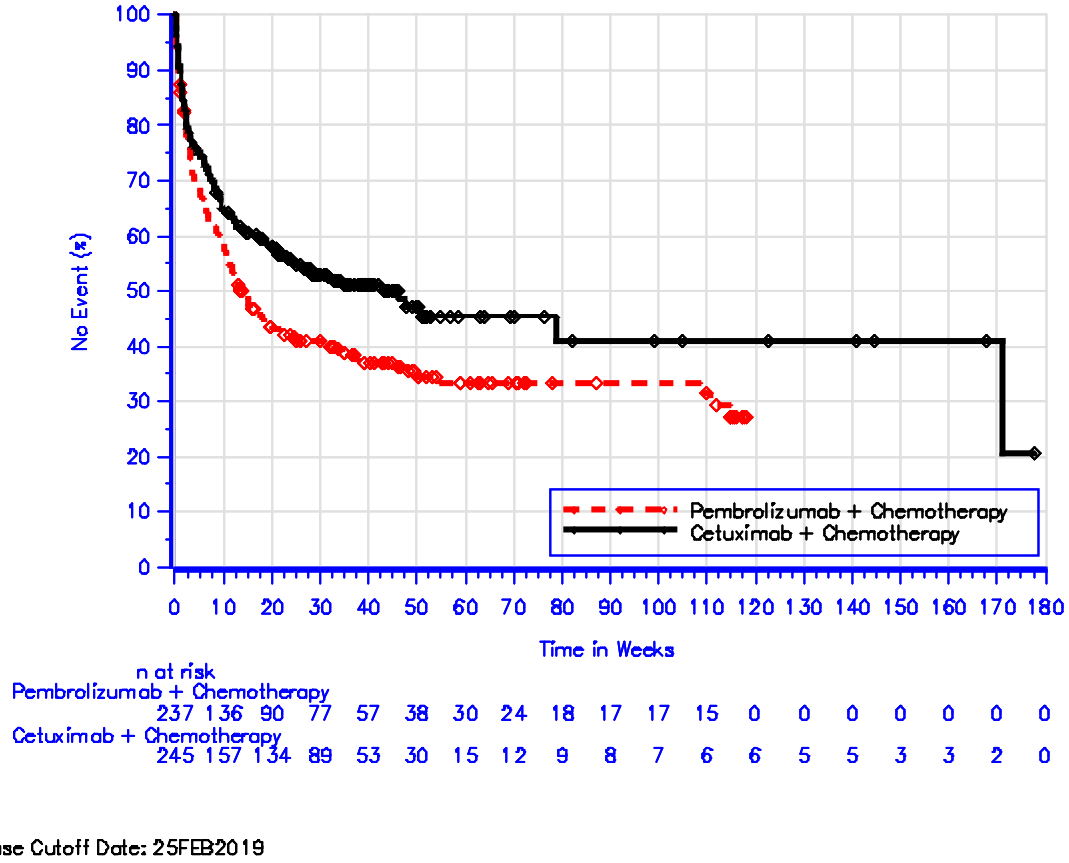


Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 048

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5)

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,85; 1,26]; p = 0,744) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, bei 5,0 Wochen und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 4,1 Wochen (Tabelle 4-74; Abbildung 45).

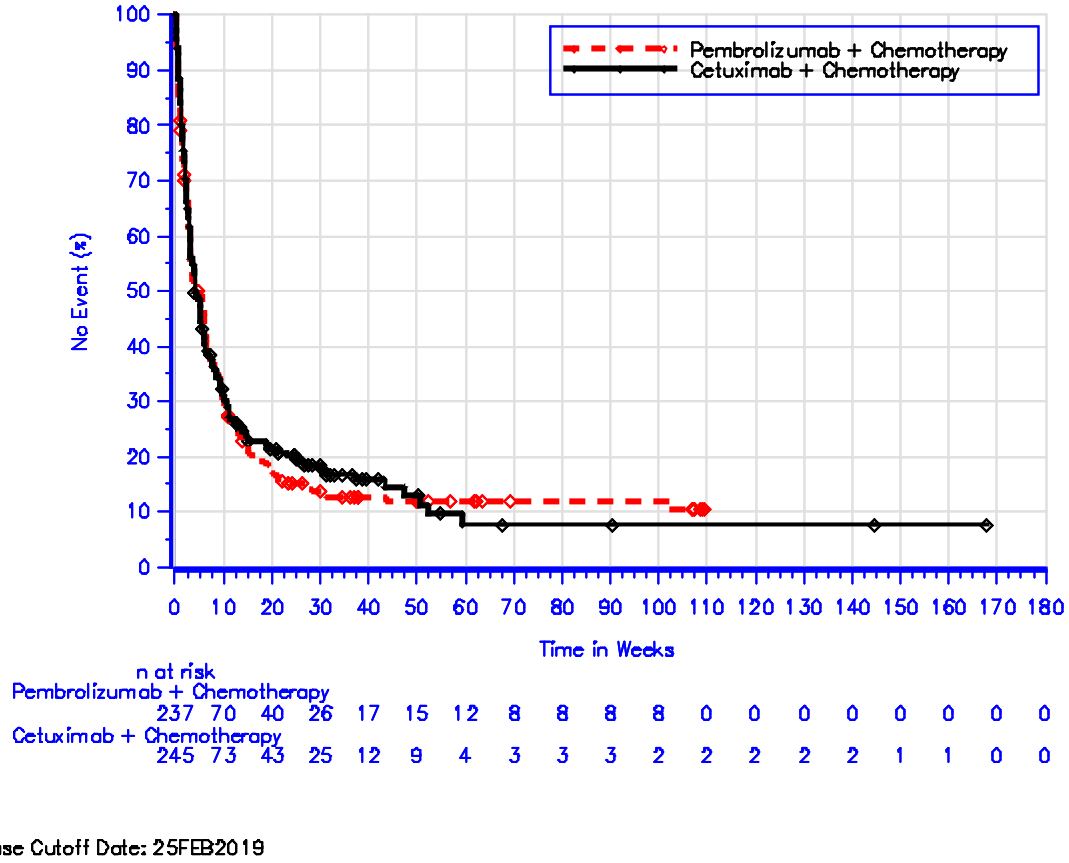


Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 048

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,24 [0,90; 1,71]; p = 0,196) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, nicht erreicht. Bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, lag die mediane Zeit bis zum Ereignis bei 171,0 Wochen (Tabelle 4-74; Abbildung 46).

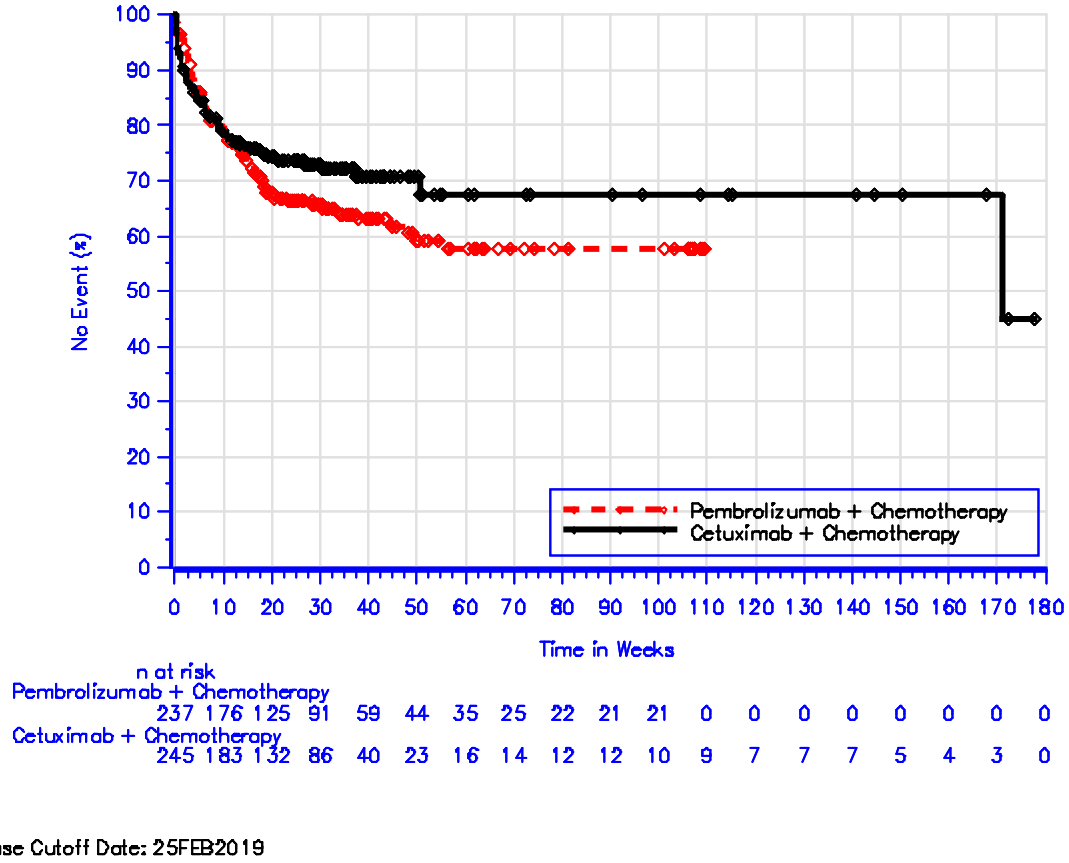


Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 048

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

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

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) - RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 048	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)[a] zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in einer SOC ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist 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 unerwünschtes Ereignis 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 steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in einer SOC ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, 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 zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) in einer SOC ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). Der Begriff „schwer“ wird hierbei verwendet, um die Intensität des unerwünschten Ereignisses mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 3-5) zu beschreiben.

Studie	Operationalisierung
	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in einer SOC ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.
a: Für die signifikanten SOC werden auch die dokumentierten PT dargestellt. Der Vollständigkeit halber sind die gesamten PT in Anhang 4-G2 abgelegt. ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class	

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[a]**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
KEYNOTE 048						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)[b]						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 048 umfasst die ASaT-Population im Interventionsarm 237 Patienten und im Kontrollarm 245 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 242 Patienten dem Interventionsarm und 235 Patienten dem Kontrollarm zugeordnet.

b: Für die signifikanten SOC werden auch die dokumentierten PT dargestellt.

ASaT: All Subjects as Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 048 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (8). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU war mit 6,8 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 8,5 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU mit 5,9 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 7,5 Monaten bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-72).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,8 Monate im Interventionsarm und 4,9 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-73). Das Verzerrungspotenzial ist somit als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-77 beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 4-77: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) nach SOC und PT

Endpunkt	**Darstellung der SOC im Dossier (Kriterium)**	**Darstellung Kaplan-Meier Kurve der SOC im Dossier (Kriterium)**	**Darstellung von PT im Dossier (Kriterien)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥ 2 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥ 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class			

Für die SOC, bei denen statistische Signifikanz erreicht wurde, wird die Häufigkeit der Ereignisse auf Ebene der PT dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden nur für Ereignisse mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU ergänzt.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237	177 (74,7)	6,0 [4,3; 6,1]	245	157 (64,1)	8,0 [6,0; 11,9]	1,31 [1,05; 1,63]	0,015
Herzerkrankungen	237	23 (9,7)	Nicht erreicht [108,6; -]	245	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,60; 2,04]	0,746
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	237	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	237	32 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	245	44 (18,0)	Nicht erreicht [144,7; -]	0,73 [0,46; 1,16]	0,184
Endokrine Erkrankungen	237	42 (17,7)	Nicht erreicht [100,4; -]	245	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,16 [1,25; 3,72]	0,006
Augenerkrankungen	237	24 (10,1)	Nicht erreicht [107,1; -]	245	25 (10,2)	Nicht erreicht [59,1; -]	0,78 [0,44; 1,39]	0,405
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	237	194 (81,9)	1,0 [0,7; 1,7]	245	203 (82,9)	0,9 [0,7; 1,1]	0,92 [0,75; 1,12]	0,380
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	237	183 (77,2)	3,0 [1,3; 3,3]	245	173 (70,6)	4,1 [3,1; 5,1]	1,21 [0,98; 1,49]	0,078
Leber- und Gallenerkrankungen	237	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	245	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,33 [0,10; 1,07]	0,065
Erkrankungen des Immunsystems	237	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	245	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,17; 1,44]	0,193
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	237	136 (57,4)	18,0 [12,9; 24,1]	245	148 (60,4)	14,7 [12,7; 18,4]	0,86 [0,68; 1,09]	0,226
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	237	30 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	245	57 (23,3)	155,6 [76,1; -]	0,47 [0,30; 0,74]	0,001
Untersuchungen	237	132 (55,7)	12,1 [9,1; 30,3]	245	138 (56,3)	11,3 [8,1; 18,1]	0,90 [0,70; 1,14]	0,373
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	237	142 (59,9)	12,4 [8,3; 19,3]	245	158 (64,5)	8,3 [5,1; 11,0]	0,82 [0,65; 1,03]	0,094
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	237	84 (35,4)	53,7 [42,1; 67,0]	245	74 (30,2)	59,1 [52,1; 95,0]	1,01 [0,74; 1,38]	0,959
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	237	34 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	245	24 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,76; 2,19]	0,341

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Nervensystems	237	105 (44,3)	36,7 [23,0; 110,7]	245	82 (33,5)	129,6 [49,1; -]	1,34 [1,00; 1,79]	0,049
Produkt-assoziierte Probleme	237	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	245	6 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,18; 2,23]	0,469
Psychiatrische Erkrankungen	237	42 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	245	43 (17,6)	171,0 [171,0; -]	0,98 [0,64; 1,51]	0,932
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	237	41 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	245	32 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,84; 2,12]	0,222
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	237	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	245	5 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,30; 3,56]	0,962
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	237	115 (48,5)	33,1 [20,0; 50,3]	245	105 (42,9)	42,6 [24,1; 64,7]	1,06 [0,81; 1,39]	0,659
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237	86 (36,3)	62,6 [54,0; -]	245	196 (80,0)	2,9 [2,1; 3,1]	0,21 [0,16; 0,28]	< 0,001
Gefäßerkrankungen	237	62 (26,2)	Nicht erreicht [102,1; -]	245	49 (20,0)	161,1 [98,6; -]	1,24 [0,85; 1,81]	0,262

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-78):

- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Abbildung 47) (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Nicht erreicht vs. 155,6 Wochen; HR [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74]; p = 0,001)
    - keine PT ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 48) (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 62,6 Wochen vs. 2,9 Wochen; HR [95 %-KI]: 0,21 [0,16; 0,28]; p < 0,001)
    - Ausschlag (Interventionsarm 11,4 % vs. Kontrollarm 38,8 %)
    - Dermatitis akneiform (Interventionsarm 0,4 % vs. Kontrollarm 27,3 %)
    - Trockene Haut (Interventionsarm 3,8 % vs. Kontrollarm 13,1 %)
    - Hautfissuren (Interventionsarm 0,4 % vs. Kontrollarm 13,9 %)

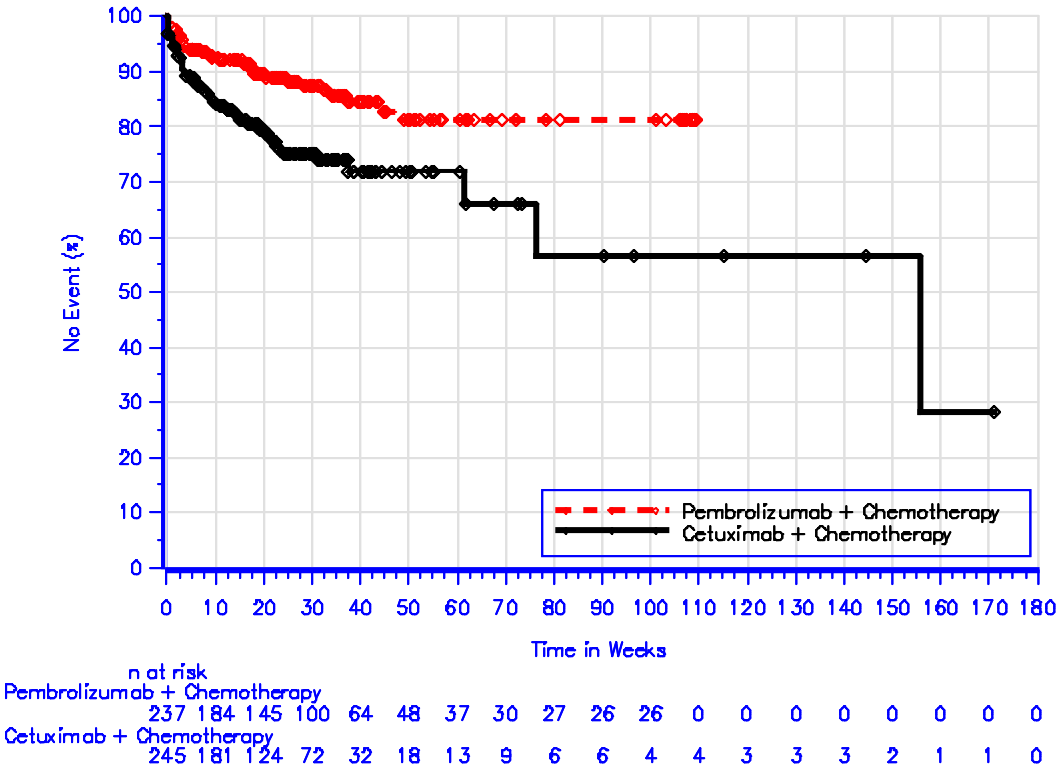


Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048

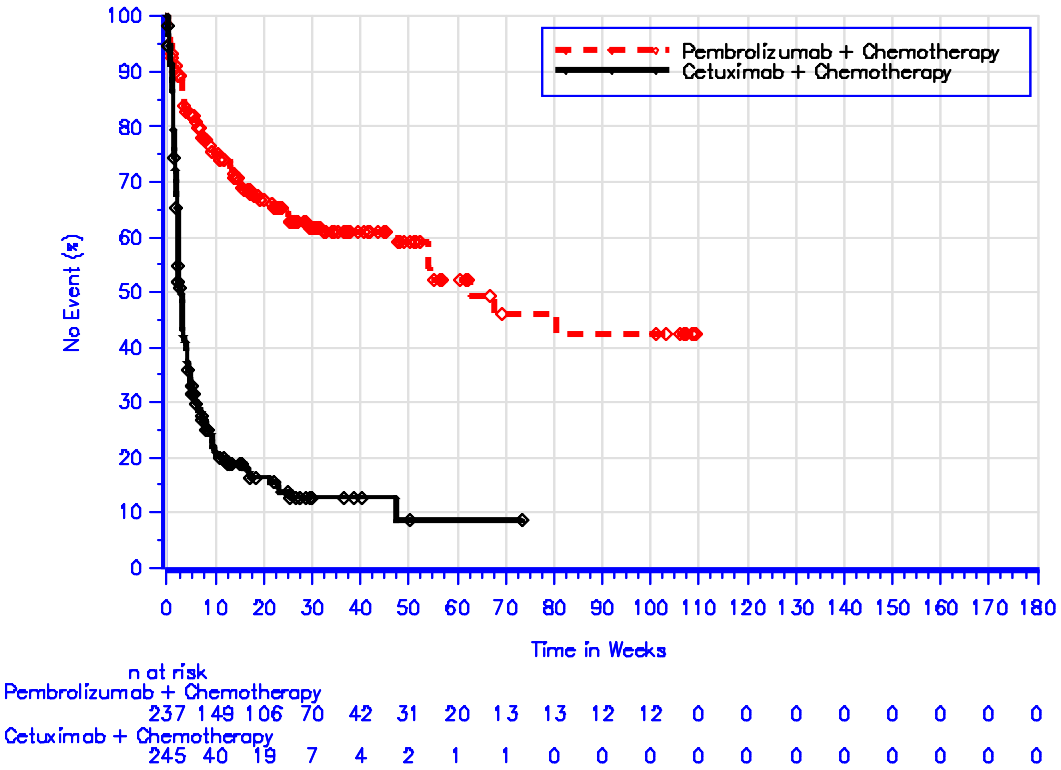


Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-78):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 49)
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 6,0 Wochen vs. 8,0 Wochen; HR [95 %-KI]: 1,31 [1,05; 1,63]; p = 0,015)
    - Anämie (Interventionsarm 57,8 % vs. Kontrollarm 44,9 %)
    - Neutropenie (Interventionsarm 34,2 % vs. Kontrollarm 31,8 %)
    - Thrombozytopenie (Interventionsarm 28,7 % vs. Kontrollarm 24,1 %)
    - Leukopenie (Interventionsarm 13,1 % vs. Kontrollarm 14,3 %)
    - Febrile Neutropenie (Interventionsarm 10,1 % vs. Kontrollarm 6,1 %)

- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 50)
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht; HR [95 %-KI]: 2,16 [1,25; 3,72]; p = 0,006)
  - Hypothyreose (Interventionsarm 15,2 % vs. Kontrollarm 6,1 %)
- Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 51)
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 36,7 Wochen vs. 129,6 Wochen; HR [95 %-KI]: 1,34 [1,00; 1,79]; p = 0,049)
  - Schwindelgefühl (Interventionsarm 10,5 % vs. Kontrollarm 11,8 %)
  - Kopfschmerzen (Interventionsarm 11,8 % vs. Kontrollarm 7,3 %)

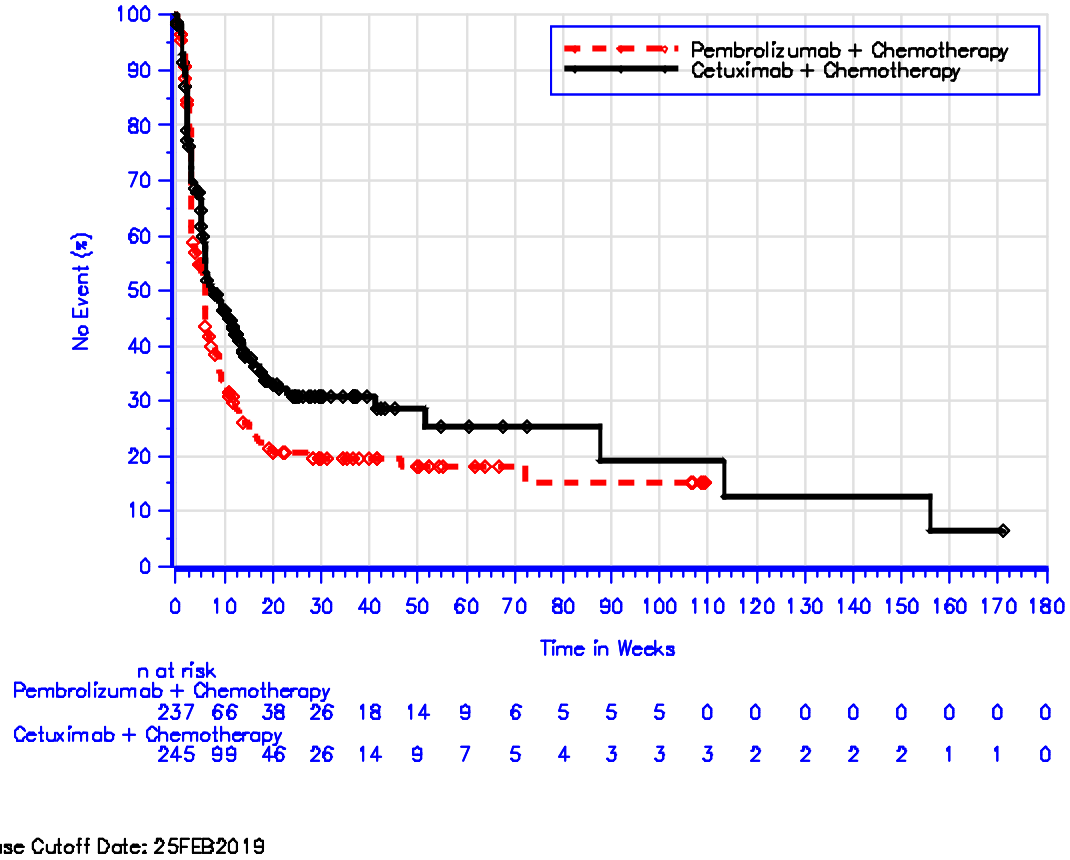


Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048

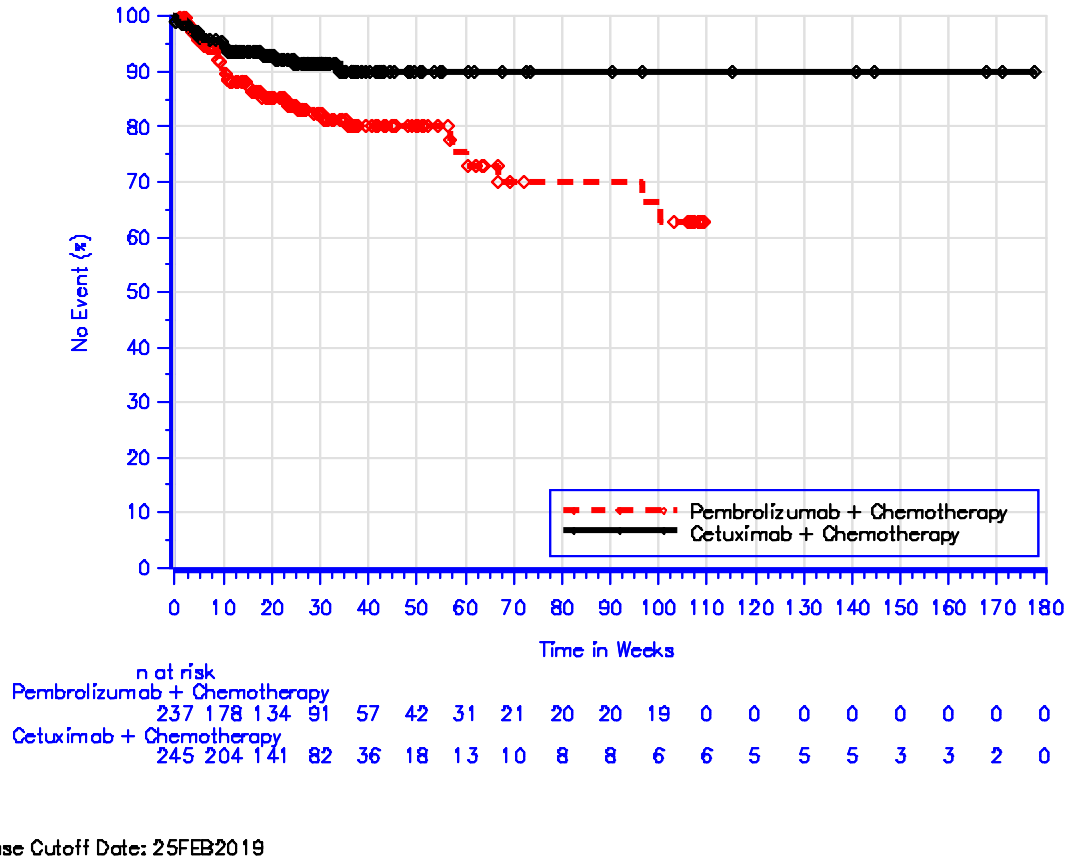


Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048

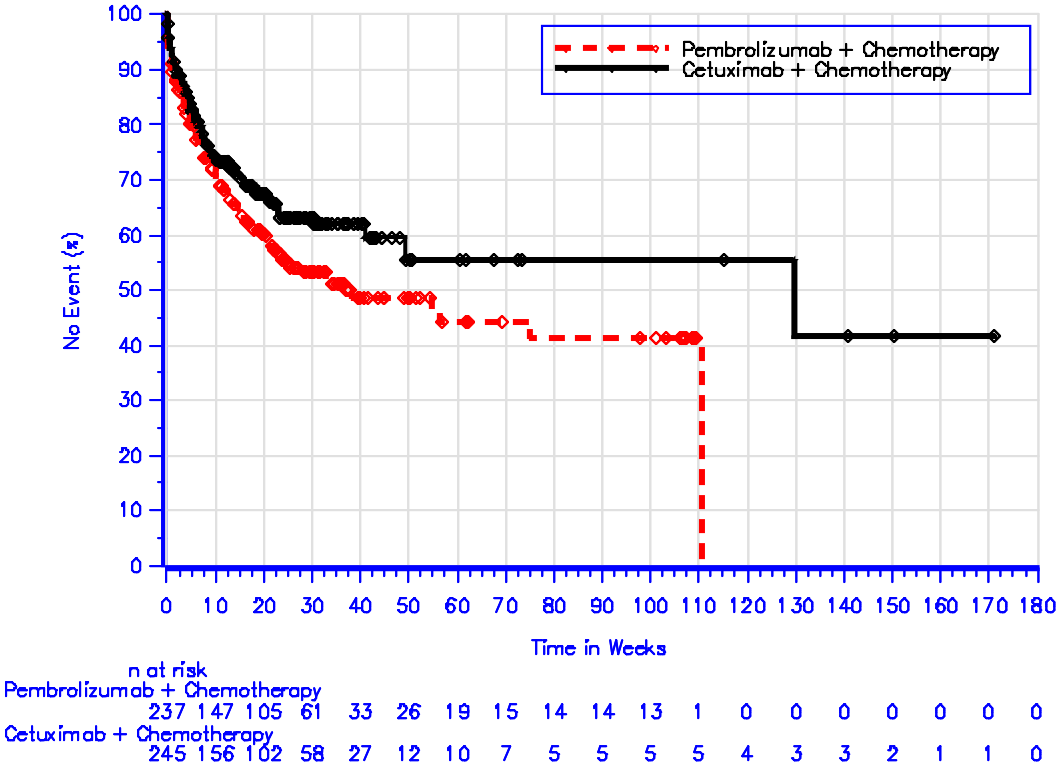


Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048

In allen weiteren SOC zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 048 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-78).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237	38 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	20 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,02 [1,17; 3,47]	0,011
Herzerkrankungen	237	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	245	7 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,58; 3,81]	0,412
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des	237	0	Nicht erreicht	245	0	Nicht erreicht	n.a.	n.a.

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Labyrinths		(0,0)	[-; -]		(0,0)	[-; -]	[n.a.; n.a.]	
Endokrine Erkrankungen	237	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	237	29 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	245	23 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,74; 2,23]	0,369
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	237	18 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	245	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,08 [0,93; 4,62]	0,074
Leber- und Gallenerkrankungen	237	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	245	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,07; 16,72]	0,975
Erkrankungen des Immunsystems	237	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	3 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,12; 4,12]	0,682
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	237	53 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	245	43 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,82; 1,83]	0,326
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	237	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	245	9 (3,7)	Nicht erreicht [155,6; -]	0,75 [0,26; 2,17]	0,601
Untersuchungen	237	8 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	245	7 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,43; 3,24]	0,755
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	237	25 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	245	14 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,92; 3,43]	0,085
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	237	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	245	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,61; 3,71]	0,369
Erkrankungen des Nervensystems	237	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	6 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,49; 3,92]	0,543
Produkt-assoziierte Probleme	237	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	237	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	3 (1,2)	Nicht erreicht [171,0; -]	1,04 [0,15; 7,36]	0,971
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	237	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	3 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,13 [0,85; 11,56]	0,087
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	237	29 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	245	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [0,87; 2,77]	0,138
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	237	7 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	7 (2,9)	Nicht erreicht [161,1; -]	1,13 [0,38; 3,38]	0,830

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).								

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-79):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 52)
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht; HR [95 %-KI]: 2,02 [1,17; 3,47]; p = 0,011)
    - Febrile Neutropenie (Interventionsarm 7,2 % vs. Kontrollarm 5,3 %)
    - Anämie (Interventionsarm 5,5 % vs. Kontrollarm 2,0 %)
    - Neutropenie (Interventionsarm 2,1 % vs. Kontrollarm 0,8 %)
    - Thrombozytopenie (Interventionsarm 2,5 % vs. Kontrollarm 0,0 %)

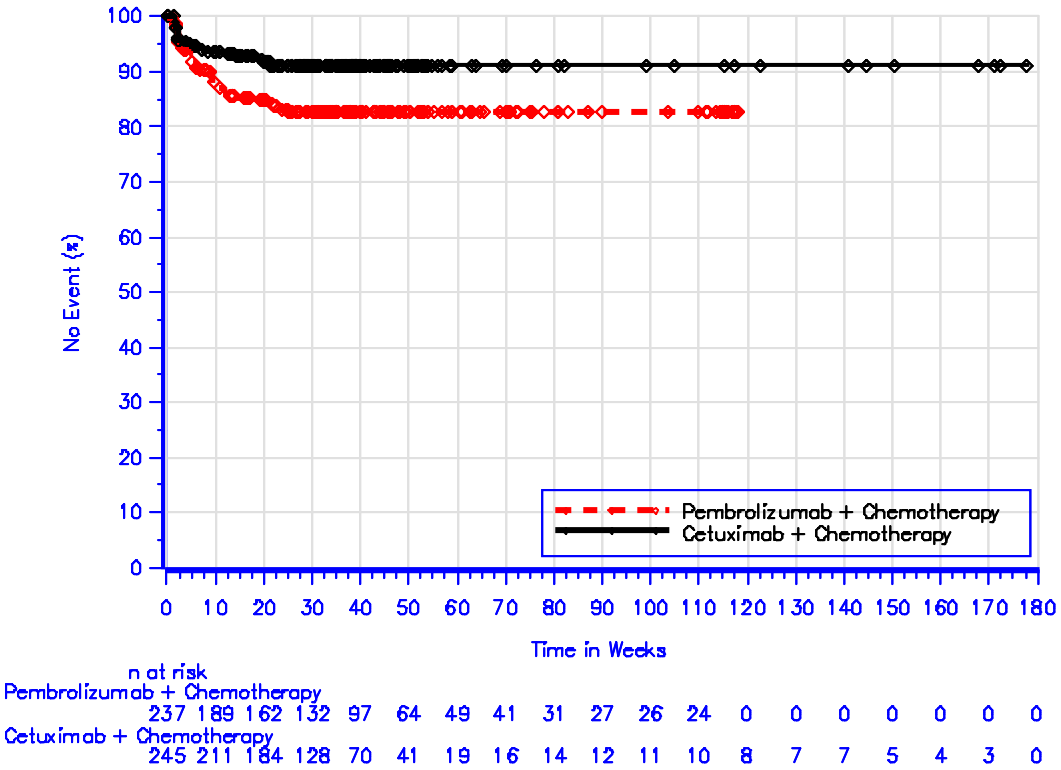


Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048

In allen weiteren SOC zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 048 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-79).

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237	111 (46,8)	20,1 [15,1; -]	245	90 (36,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,98; 1,72]	0,064
Herzerkrankungen	237	11 (4,6)	Nicht erreicht [108,6; -]	245	4 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [0,66; 6,82]	0,204
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	237	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	237	59 (24,9)	114,7 [-; -]	245	42 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,99; 2,19]	0,058
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	237	59 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	245	33 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [1,26; 2,94]	0,003
Leber- und Gallenerkrankungen	237	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	245	3 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,03; 2,92]	0,301
Erkrankungen des Immunsystems	237	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	245	4 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,03; 2,28]	0,222
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	237	55 (23,2)	Nicht erreicht [-; -]	245	48 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,74; 1,60]	0,673
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	237	8 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	245	9 (3,7)	Nicht erreicht [155,6; -]	0,92 [0,34; 2,46]	0,867
Untersuchungen	237	64 (27,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	55 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,86; 1,77]	0,255
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	237	63 (26,6)	Nicht erreicht [-; -]	245	59 (24,1)	164,6 [164,6; -]	1,05 [0,73; 1,50]	0,806
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	237	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	245	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,20; 1,84]	0,371
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	237	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,36; 2,34]	0,863
Erkrankungen des Nervensystems	237	21 (8,9)	110,7 [-; -]	245	14 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,79; 3,13]	0,196
Produkt-assoziierte Probleme	237	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	237	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	3 (1,2)	Nicht erreicht [171,0; -]	0,97 [0,14; 6,90]	0,976
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	237	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	3 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,03 [0,82; 11,21]	0,096
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	237	35 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	18 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [1,08; 3,38]	0,027
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237	7 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	24 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,11; 0,61]	0,002
Gefäßerkrankungen	237	22 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	245	12 (4,9)	Nicht erreicht [161,1; -]	1,93 [0,93; 4,00]	0,076

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
a: Datenschnitt: 25. Februar 2019 b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).								

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-80):

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 53)
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht; HR [95 %-KI]: 0,26 [0,11; 0,61]; p = 0,002)
    - Ausschlag (Interventionsarm 0,4 % vs. Kontrollarm 6,5 %)
    - Dermatitis akneiform (Interventionsarm 0,0 % vs. Kontrollarm 2,0 %)

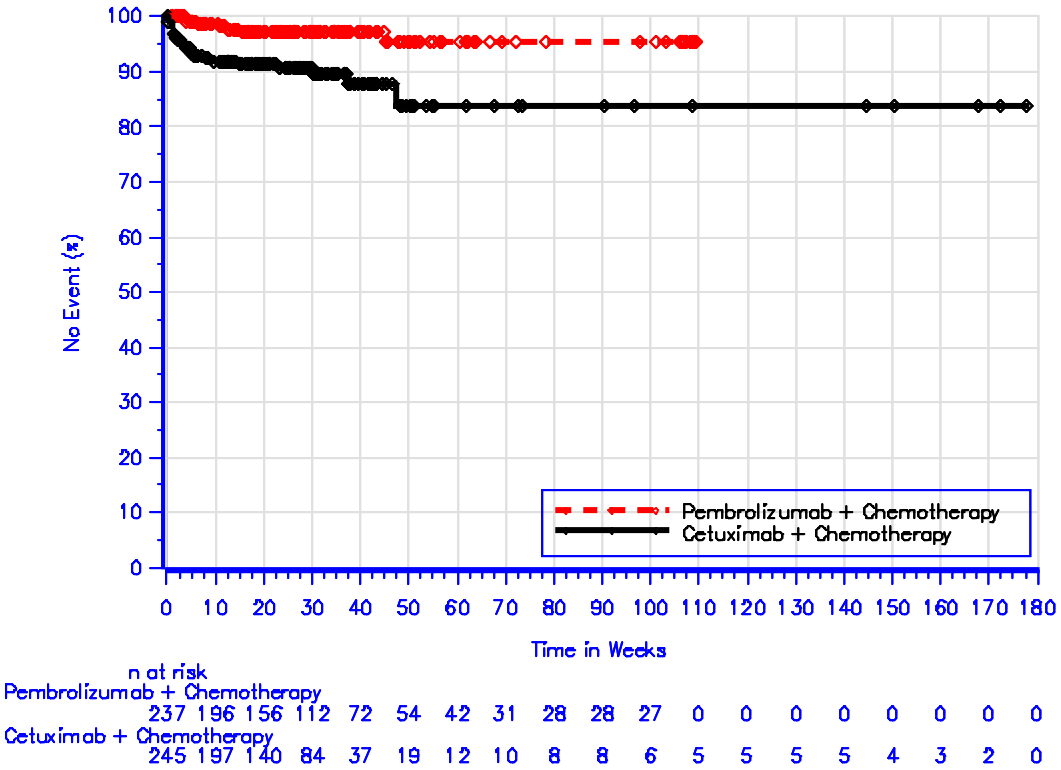


Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-80):

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 54) (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht; HR [95 %-KI]: 1,92 [1,26; 2,94]; p = 0,003)
    - Schleimhautentzündung (Interventionsarm 10,5 % vs. Kontrollarm 5,3 %)
    - Ermüdung (Interventionsarm 8,4 % vs. Kontrollarm 4,9 %)
    - Asthenie (Interventionsarm 3,8 % vs. Kontrollarm 2,9 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 55) (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht; HR [95 %-KI]: 1,91 [1,08; 3,38]; p = 0,027)
    - Aspirationspneumonie (Interventionsarm 3,4 % vs. Kontrollarm 1,2 %)
    - Lungenembolie (Interventionsarm 1,7 % vs. Kontrollarm 2,4 %)

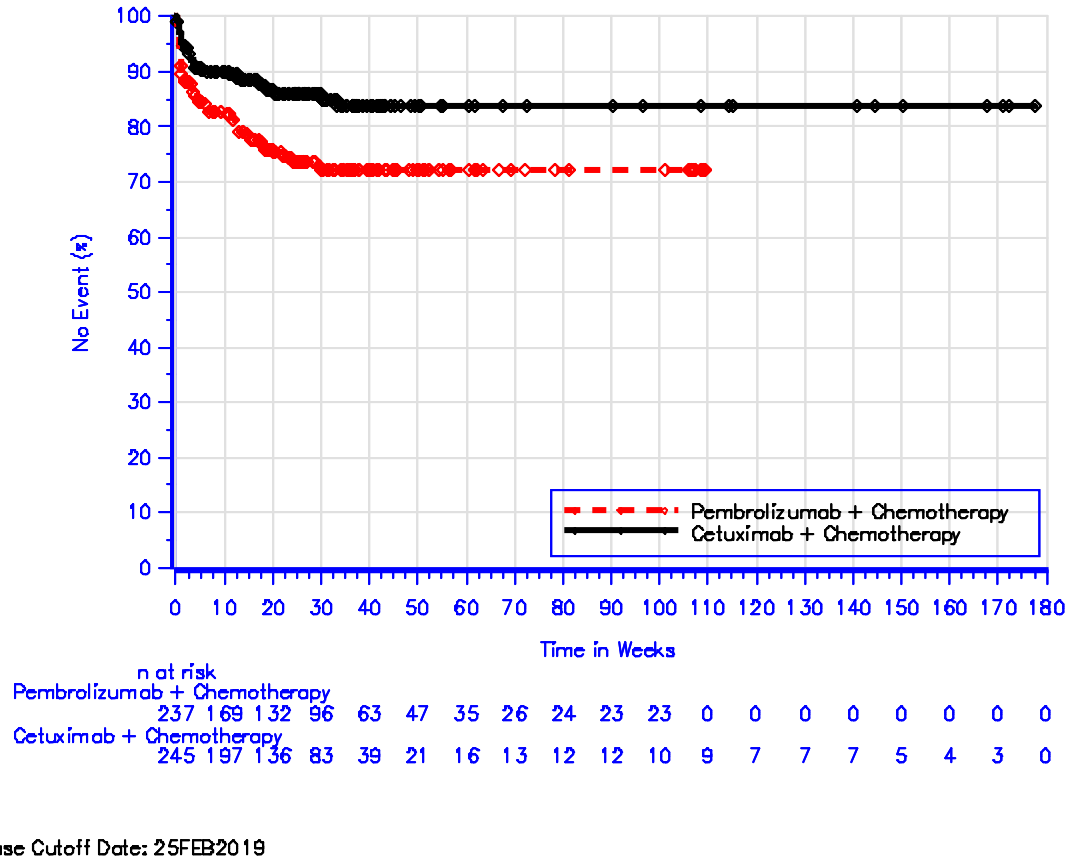


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048

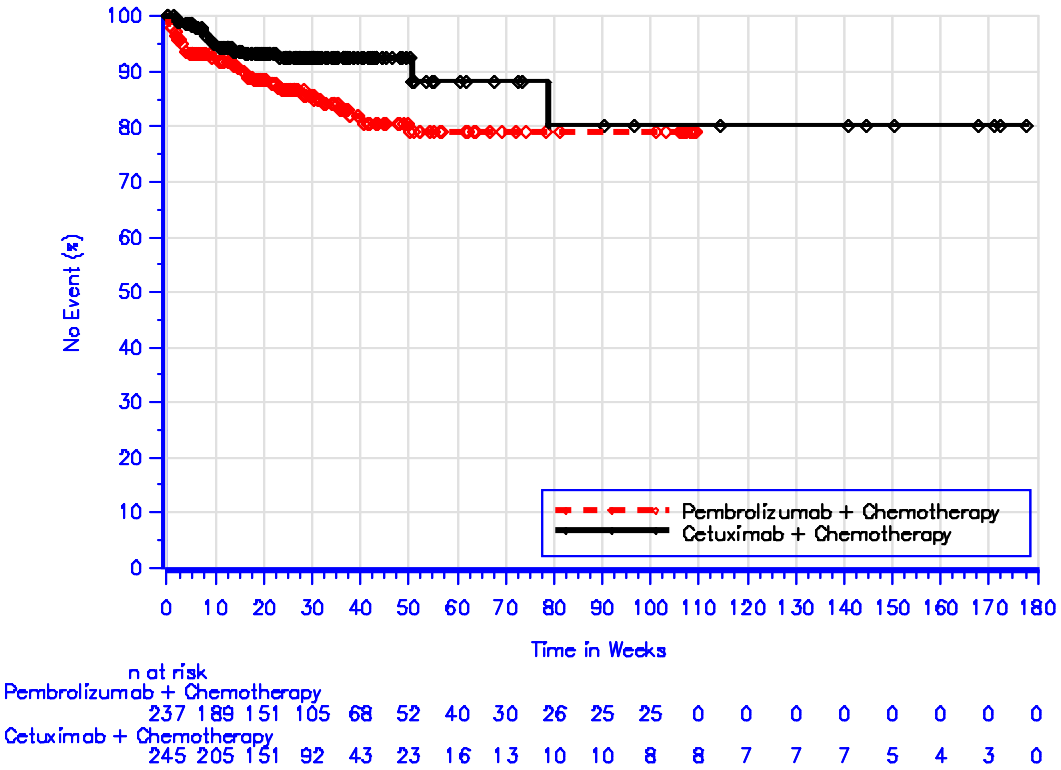


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048

In allen weiteren SOC zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 048 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-80).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	245	5 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,49 [0,88; 7,06]	0,087
Herzerkrankungen	237	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	245	3 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,37; 6,62]	0,544
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische	237	0 (0,0)	Nicht erreicht	245	0 (0,0)	Nicht erreicht	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen			[-; -]			[-; -]		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	237	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	245	6 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,13; 2,12]	0,368
Endokrine Erkrankungen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	237	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	245	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,49; 3,17]	0,644
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	237	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	245	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,44; 2,69]	0,857
Leber- und Gallenerkrankungen	237	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	237	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	245	5 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,20 [0,02; 1,75]	0,148
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	237	15 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	245	14 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,51; 2,21]	0,864
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	6 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	237	7 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	4 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [0,54; 6,30]	0,329
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	237	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	3 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,11; 4,05]	0,668
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	237	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,15; 7,36]	0,971
Erkrankungen des Nervensystems	237	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	1 (0,4)	Nicht erreicht [171,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	237	6 (2,5)	Nicht erreicht	245	5 (2,0)	Nicht erreicht	1,24 [0,38; 4,05]	0,726

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
			[-; -]			[-; -]		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	237	11 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	245	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,50; 3,10]	0,644
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	245	9 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	237	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	245	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,15; 7,43]	0,963

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich in keiner SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-81).

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

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

4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 048	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst: • AEOSI gesamt • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <u>AEOSI gesamt</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten AEOSI. <u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI. <u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum ersten 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 (CTCAE-Grad 3-5) (Version 4.03). Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschten Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[a]**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
KEYNOTE 048						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
AEOSI gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) der Studie KEYNOTE 048 umfasst die ASaT-Population im Interventionsarm 237 Patienten und im Kontrollarm 245 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 242 Patienten dem Interventionsarm und 235 Patienten dem Kontrollarm zugeordnet.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 048 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (8). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU war mit 6,8 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 8,5 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU mit 5,9 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 7,5 Monaten bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-72). Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,8 Monate im Interventionsarm und 4,9 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-73). Das Verzerrungspotenzial ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Endpunkte AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) dargestellt.

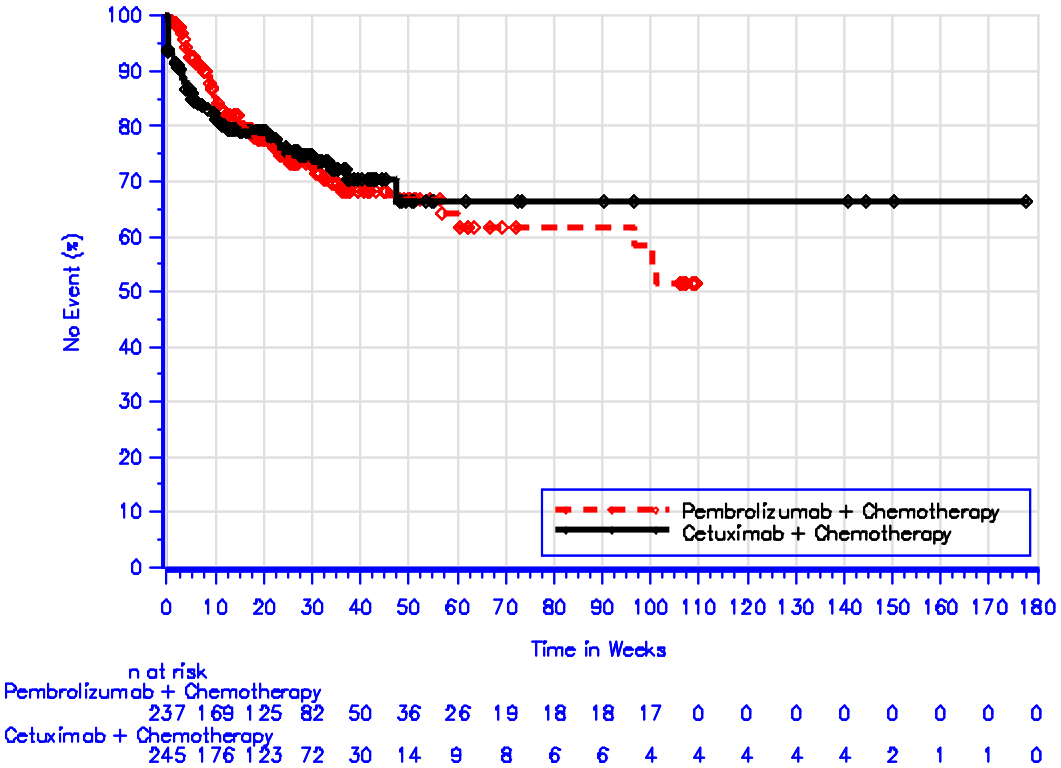
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
AEOSI gesamt	237	63 (26,6)	Nicht erreicht [96,7; -]	245	59 (24,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,69; 1,41]	0,935
Schwerwiegende AEOSI	237	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	245	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,52; 2,78]	0,671
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	237	14 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	245	27 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,23; 0,86]	0,015

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall.

AEOSI gesamt

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines AEOSI gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,69; 1,41]; p = 0,935) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-84; Abbildung 56).



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt der Studie KEYNOTE 048

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,52; 2,78]; p = 0,671) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-84; Abbildung 57).

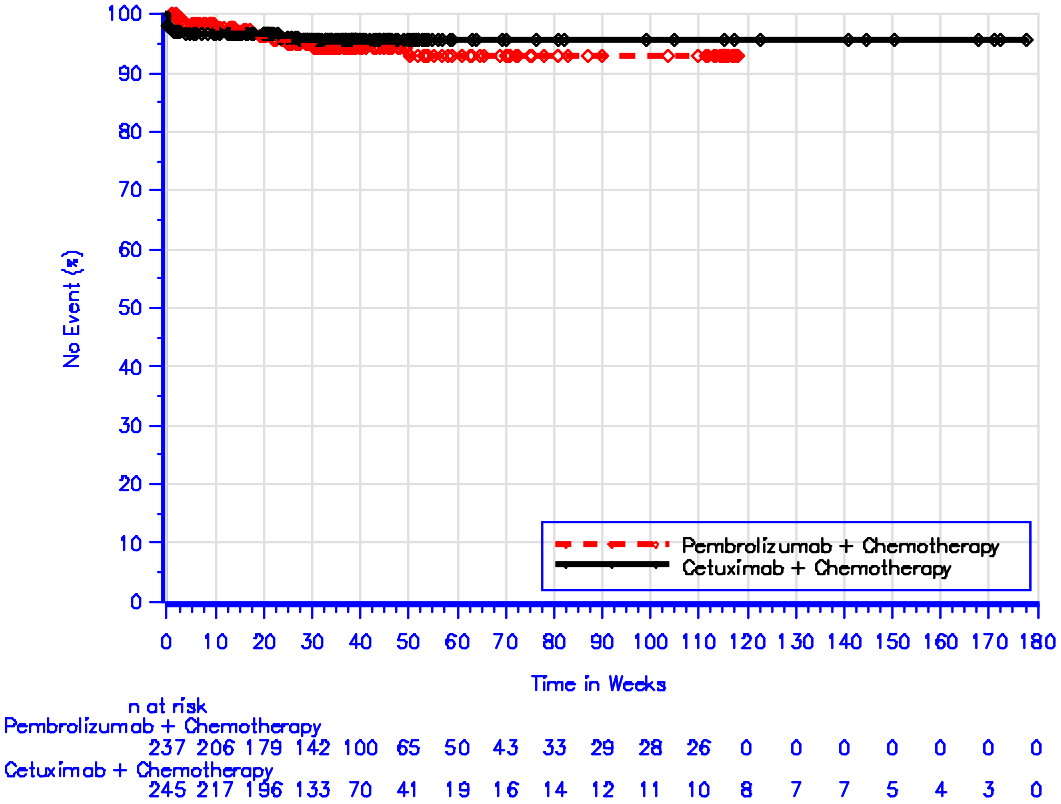


Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 048

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 048 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,23; 0,86]; p = 0,015) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Tabelle 4-84; Abbildung 58).

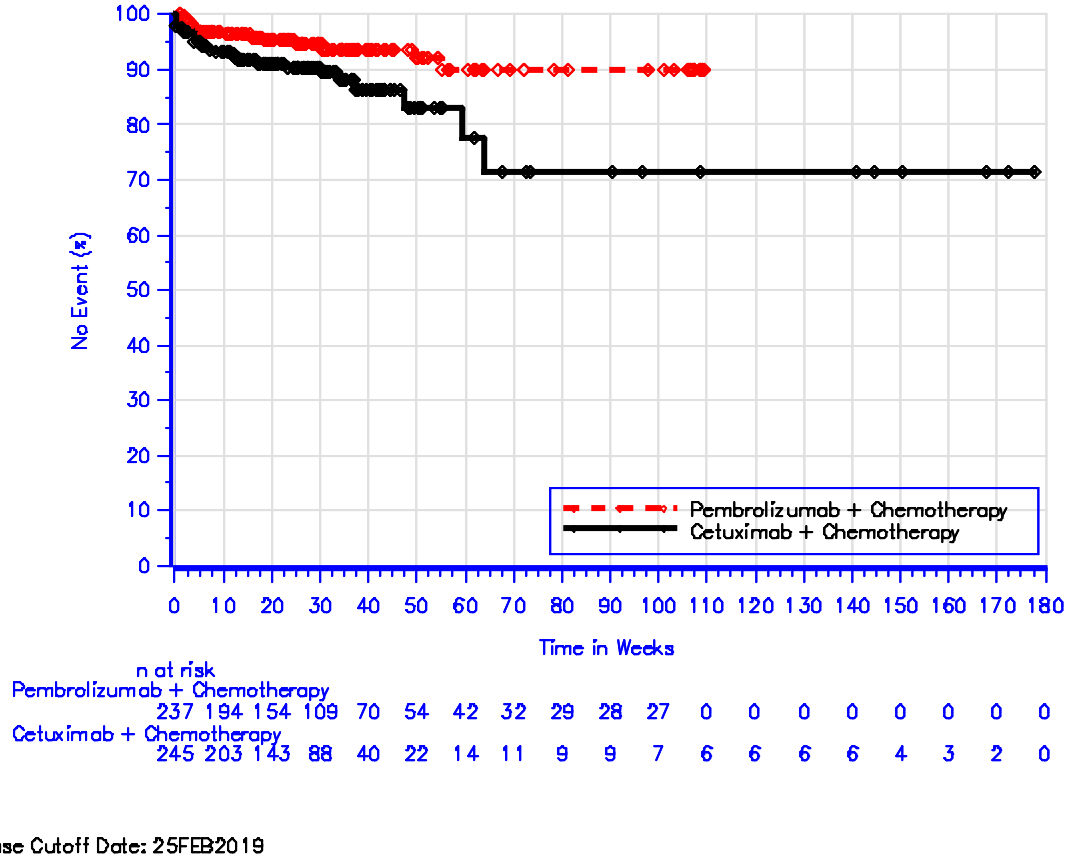


Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 048

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die in Tabelle 4-8 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 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 450 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-85). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\,\%$ ist demnach statistisch mit etwa 22 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 23 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 48,7 % 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 4-85: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	450
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	23
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	22
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 23 falsch positiven Interaktionstests[b]	48,7 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %

a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 10 Subgruppen = 10 Testungen
Morbidität: 31 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen = 310 Testungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen = 60 Testungen
Nebenwirkungen: 7 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen = 70 Testungen
b:Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation
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 dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest (p < 0,05) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests (p ≥ 0,05) wurden der Vollständigkeit halber aber dennoch dem Nutzendossier in Anhang 4-G3 beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-86 bis Tabelle 4-99) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 048 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 23 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich):

  Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (p = 0,021), der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten des EORTC QLQ-H&N35 (p = 0,038), der Symptomskala Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 (p = 0,010) und der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (p = 0,008).

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

  Positiver Interaktionstest bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (p = 0,036), der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (p = 0,008), der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen des EORTC QLQ-H&N35 (p = 0,010), der EQ-5D VAS um

7 Punkte (p = 0,007) und der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (p = 0,014).

- Subgruppe HPV-Status (positiv vs. negativ):

  Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 (p = 0,019), bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (p = 0,016) und bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (p = 0,001).

- Subgruppe PD-L1 TPS (< 50 % vs. ≥ 50 %):

  Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 (p = 0,026) und den schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (p = 0,046).

- Subgruppe Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß):

  Positiver Interaktionstest beim Gesamtüberleben (p = 0,013), bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (p = 0,015), der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (p = 0,013) und der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 (p = 0,049)

- Subgruppe Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv):

  Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-H&N35 (p = 0,014).

- Subgruppe Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend):

  Positiver Interaktionstest bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (p = 0,045), der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (p = 0,050), der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-H&N35 (p = 0,005) und der Symptomskala Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 (p = 0,034).

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,474	0,170	0,956	0,171	0,166

Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**PD-L1 TPS (< 50% vs. ≥50%)**	**PD-L1 CPS (< 20 vs. ≥20)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**	**Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)**
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,420	0,406	**0,013[b]**	0,553	0,157

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,663	**0,036[b]**	0,325	0,103	0,597
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,227	**0,008[b]**	0,064	0,547	0,337

Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**PD-L1 TPS (< 50% vs. ≥50%)**	**PD-L1 CPS (< 20 vs. ≥20)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**	**Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,754	0,657	**0,015[b]**	0,991	**0,045[b]**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,125	0,854	**0,013[b]**	0,940	**0,050[b]**

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)					
Erschöpfung	**0,021[b]**	0,875	0,279	0,345	0,109
Übelkeit und Erbrechen	0,128	0,245	0,763	0,329	0,254
Schmerzen	0,558	0,682	0,972	0,380	0,116
Dyspnoe	0,478	0,177	0,322	0,232	0,454
Schlaflosigkeit	0,538	0,209	0,550	0,650	0,186
Appetitverlust	0,450	0,159	0,713	0,483	0,976
Verstopfung	0,275	0,149	0,455	0,282	0,466
Diarrhö	0,606	0,164	0,620	0,583	0,884
Finanzielle Schwierigkeiten	0,359	0,472	0,271	0,788	0,094
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)					
Schmerzen	0,407	0,361	0,779	0,765	0,792
Schluckprobleme	0,467	0,547	0,259	0,703	0,966
Gefühlsstörungen	0,136	0,450	0,532	0,717	0,346
Sprachprobleme	0,293	0,291	0,822	0,417	0,368
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	0,476	**0,010[b]**	0,601	0,440	0,510

Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**PD-L1 TPS (< 50% vs. ≥50%)**	**PD-L1 CPS (< 20 vs. ≥20)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**	**Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)					
Erschöpfung	0,533	0,620	0,390	0,637	0,310
Übelkeit und Erbrechen	0,584	0,660	0,661	0,671	0,130
Schmerzen	0,485	0,290	0,288	0,376	0,138
Dyspnoe	0,524	0,142	**0,049[b]**	0,447	0,467

Schlaflosigkeit	0,426	0,440	0,119	0,360	0,951
Appetitverlust	0,777	0,864	0,452	0,477	0,143
Verstopfung	0,152	0,281	0,089	0,090	0,413
Diarrhö	0,423	0,757	0,803	0,227	0,810
Finanzielle Schwierigkeiten	0,861	0,900	0,474	0,571	0,219
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)					
Schmerzen	0,936	0,995	0,906	0,840	**0,005**[b]
Schluckprobleme	0,382	0,694	0,377	0,932	0,291
Gefühlsstörungen	0,258	0,223	0,165	0,251	0,609
Sprachprobleme	0,374	0,780	0,622	0,098	0,156
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	0,635	0,488	0,439	0,749	0,222

Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 3)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)					
Probleme mit Sozialkontakten	**0,038**[b]	0,545	0,557	0,817	0,845
Verminderte Sexualität	0,991	0,790	0,790	0,908	0,123
Zahnprobleme	0,240	0,484	0,106	0,179	0,389
Probleme beim Mundöffnen	0,825	0,449	0,833	0,717	0,641
Mundtrockenheit	0,559	0,775	0,343	0,731	0,187
Klebriger Speichel	0,403	0,456	0,307	0,698	**0,019**[b]
Husten	0,771	0,339	0,738	0,731	0,799
Krankheitsgefühl	**0,010**[b]	0,860	0,917	0,820	0,393
Schmerzmitteleinnahme	0,567	0,950	0,844	0,863	0,207
Nahrungsergänzungsmitteleinnahme	0,756	0,232	0,202	0,848	0,788
Ernährungssondeneinsatz	0,514	0,758	0,465	0,140	0,367
Gewichtsabnahme	0,241	0,559	0,607	0,301	0,728
Gewichtszunahme	0,405	0,863	0,323	0,743	0,301
EQ-5D					
VAS (7 Punkte)	0,406	**0,007**[b]	0,374	0,629	0,952
VAS (10 Punkte)	0,516	0,051	0,308	0,314	0,726

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 4)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**PD-L1 TPS (< 50% vs. ≥50%)**	**PD-L1 CPS (< 20 vs. ≥20)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**	**Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)**
EORTC QLQ-H&N35 Symptomsubskalen (10 Punkte)					
Probleme mit Sozialkontakten	0,394	0,740	0,809	0,589	0,897
Verminderte Sexualität	0,967	0,492	0,862	0,906	0,867
Zahnprobleme	0,117	0,158	0,982	0,787	0,965
Probleme beim Mundöffnen	0,438	0,871	0,472	0,686	0,467
Mundtrockenheit	0,852	0,771	0,152	**0,014[b]**	0,745
Klebriger Speichel	**0,026[b]**	0,213	0,191	0,742	0,534
Husten	0,333	0,322	0,837	0,405	0,584
Krankheitsgefühl	0,200	0,333	0,862	0,154	**0,034[b]**
Schmerzmitteleinnahme	0,957	0,414	0,430	0,910	0,356
Nahrungsergänzungsmitteleinnahme	0,729	0,432	0,240	0,664	0,174
Ernährungssondeneinsatz	0,105	0,211	0,711	0,669	0,082
Gewichtsabnahme	0,848	0,677	0,358	0,350	0,636
Gewichtszunahme	0,324	0,072	0,571	0,865	0,066
EQ-5D					
VAS (7 Punkte)	0,389	0,605	0,750	0,323	0,988
VAS (10 Punkte)	0,615	0,588	0,977	0,792	0,643

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Humane Papillomviren; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen					
Globaler Gesundheitsstatus	0,572	0,302	0,915	0,156	0,744
Körperliche Funktion	0,118	**0,014[b]**	0,576	0,473	0,369
Rollenfunktion	0,576	0,413	0,872	0,321	0,142
Emotionale Funktion	0,121	0,519	0,877	0,964	0,632
Kognitive Funktion	**0,008[b]**	0,380	0,053	0,328	0,606
Soziale Funktion	0,370	0,757	0,753	0,984	0,564

Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**PD-L1 TPS (< 50% vs. ≥50%)**	**PD-L1 CPS (< 20 vs. ≥20)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**	**Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen					
Globaler Gesundheitsstatus	0,187	0,620	0,220	0,585	0,547
Körperliche Funktion	0,458	0,545	0,067	0,212	0,690
Rollenfunktion	0,807	0,342	0,454	0,852	0,142
Emotionale Funktion	0,792	0,497	0,894	0,413	0,473
Kognitive Funktion	0,444	0,304	0,252	0,730	0,264
Soziale Funktion	0,559	0,816	0,790	0,261	0,751

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life; TPS: Tumor Proportion Score.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,660	0,766	0,332	0,388	**0,016[b]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,920	0,818	0,456	0,381	0,459
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,102	0,657	0,703	0,331	0,456
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,498	0,368	0,075	0,938	**0,001[b]**

Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**PD-L1 TPS (< 50% vs. ≥50%)**	**PD-L1 CPS (< 20 vs. ≥20)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**	**Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)**
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,316	0,689	0,788	0,623	0,674
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,330	0,362	0,910	0,612	0,399
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,150	0,331	0,918	0,900	0,804
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,733	0,639	0,670	0,633	0,843

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	**HPV-Status (positiv vs. negativ)**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)					
AEOSI gesamt	0,431	0,052	0,350	0,802	0,934
Schwerwiegende AEOSI	n.a.	0,724	n.a.	0,525	0,082
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	0,190	0,613	0,052	0,266	0,879

Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 048 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 048[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**				
Endpunkte	**PD-L1 TPS (< 50% vs. ≥50%)**	**PD-L1 CPS (< 20 vs. ≥20)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**	**Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)**	**Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)					
AEOSI gesamt	0,551	0,857	0,847	0,314	0,997
Schwerwiegende AEOSI	0,573	0,136	0,115	0,109	0,977
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	**0,046[b]**	0,160	0,521	0,129	0,476

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
Gesamtüberleben	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktionstest (I^2)**
Hautfarbe									
Weiß	178	123 (69,1)	14,4 [12,3; 17,6]	173	160 (92,5)	10,3 [8,9; 11,5]	0,56 [0,44; 0,71]	< 0,001	0,013 (83,85 %)
Nicht-Weiß	64	54 (84,4)	10,3 [8,2; 14,7]	61	52 (85,2)	11,5 [8,8; 15,7]	1,00 [0,68; 1,47]	0,991	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥5 beträgt.
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Hautfarbe beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,013 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,44; 0,71]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,68; 1,47]; p = 0,991) zwischen Pembrolizumab in

Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Gesamtüberleben durch den Faktor Hautfarbe als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter									
< 65 Jahre	153	129 (84,3)	7,7 [6,7; 8,9]	152	144 (94,7)	7,4 [6,6; 8,3]	0,79 [0,62; 1,02]	0,067	0,036 (77,37 %)
≥ 65 Jahre	89	74 (83,1)	9,4 [7,1; 12,3]	83	82 (98,8)	6,4 [5,6; 7,9]	0,51 [0,37; 0,71]	< 0,001	
Hautfarbe									
Weiß	178	144 (80,9)	8,8 [7,1; 9,9]	173	168 (97,1)	6,7 [5,7; 7,9]	0,59 [0,47; 0,75]	< 0,001	0,015 (83,22 %)
Nicht-Weiß	64	59 (92,2)	7,2 [5,8; 8,1]	61	57 (93,4)	7,9 [6,9; 9,3]	1,03 [0,71; 1,49]	0,890	
Krankheitsstatus									
Metastasierend	173	144 (83,2)	7,9 [7,1; 9,3]	154	149 (96,8)	6,6 [5,7; 7,4]	0,59 [0,46; 0,75]	< 0,001	0,045 (75,09 %)
Rezidivierend	65	57 (87,7)	7,7 [6,3; 10,2]	78	74 (94,9)	8,3 [6,7; 9,7]	0,92 [0,64; 1,30]	0,630	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥5 beträgt.
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter, Hautfarbe und Krankheitsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,036 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,37; 0,71];

p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,62; 1,02]; p = 0,067) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,015 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,47; 0,75]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,71; 1,49]; p = 0,890) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,045 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,46; 0,75]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit rezidivierendem Plattenepithelkarzinom zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,64; 1,30]; p = 0,630) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod durch den Faktor Alter bzw. durch den Faktor Hautfarbe bzw. durch den Faktor Krankheitsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter									
< 65 Jahre	153	73 (47,7)	10,4 [9,0; 14,3]	152	85 (55,9)	9,5 [8,0; 10,4]	0,76 [0,55; 1,05]	0,100	0,008 (85,99 %)
≥ 65 Jahre	89	32 (36,0)	20,7 [14,5; -]	83	48 (57,8)	7,9 [6,7; 10,0]	0,35 [0,22; 0,56]	< 0,001	
Hautfarbe									
Weiß	178	72	17,0	173	102	8,2	0,50	< 0,001	0,013

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Nicht-Weiß	64	33 (51,6)	9,9 [7,6; 17,7]	61	31 (50,8)	10,4 [8,0; 16,2]	1,05 [0,64; 1,73]	0,844	(83,80 %)
Krankheitsstatus									
Metastasierend	173	80 (46,2)	13,7 [9,9; 25,6]	154	98 (63,6)	7,9 [6,7; 8,9]	0,50 [0,36; 0,68]	< 0,001	0,050 (74,07 %)
Rezidivierend	65	24 (36,9)	14,8 [9,7; -]	78	32 (41,0)	14,4 [9,7; 16,8]	0,93 [0,54; 1,60]	0,803	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥5 beträgt.
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter, Hautfarbe und Krankheitsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,008 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,22; 0,56]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,55; 1,05]; p = 0,100) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,013 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,36; 0,68]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,64; 1,73]; p = 0,844) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,050 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,36; 0,68]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit rezidivierendem Plattenepithelkarzinom zeigt sich

hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,54; 1,60]; p = 0,803) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten Folgetherapie durch den Faktor Alter bzw. durch den Faktor Hautfarbe bzw. durch den Faktor Krankheitsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	179	69 (38,5)	10,6 [5,1; -]	190	77 (40,5)	7,5 [3,6; -]	0,93 [0,67; 1,29]	0,658	0,021 (81,11 %)
Weiblich	52	24 (46,2)	2,4 [1,0; -]	30	8 (26,7)	7,9 [5,3; -]	2,80 [1,16; 6,75]	0,022	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Zeit bis zum Eintreten einer ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, welche nachfolgend bestätigt wird.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Erschöpfung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,021 ergibt sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,80 [1,16; 6,75]; p = 0,022) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93

[0,67; 1,29]; p = 0,658) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Erschöpfung durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Hautfarbe									
Weiß	171	37 (21,6)	Nicht erreicht [12,3; -]	159	28 (17,6)	Nicht erreicht [10,6; -]	1,13 [0,68; 1,87]	0,646	0,049 (74,17 %)
Nicht-Weiß	60	17 (28,3)	Nicht erreicht [10,9; -]	60	5 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,54 [1,27; 9,82]	0,015	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Zeit bis zum Eintreten einer ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, welche nachfolgend bestätigt wird.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Hautfarbe beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,049 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,54 [1,27; 9,82]; p = 0,015) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,13 [0,68; 1,87]; p = 0,646) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) durch den Faktor Hautfarbe als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Schmerzen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Krankheitsstatus									
Metastasierend	163	50 (30,7)	Nicht erreicht [9,3; -]	143	26 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [1,18; 3,08]	0,009	0,005 (87,58 %)
Rezidivierend	63	6 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	74	13 (17,6)	Nicht erreicht [9,8; -]	0,27 [0,08; 0,95]	0,042	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Zeit bis zum Eintreten einer ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, welche nachfolgend bestätigt wird.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Schmerzen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Krankheitsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,005 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,91 [1,18; 3,08]; p = 0,009) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit rezidivierendem Plattenepithelkarzinom zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,08; 0,95]; p = 0,042) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten

bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Schmerzen durch den Faktor Krankheitsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter									
< 65 Jahre	144	38 (26,4)	Nicht erreicht [10,0; -]	139	22 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [1,04; 3,05]	0,036	0,010 (84,93 %)
≥ 65 Jahre	86	17 (19,8)	Nicht erreicht [12,9; -]	81	19 (23,5)	Nicht erreicht [7,6; -]	0,54 [0,26; 1,12]	0,099	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Zeit bis zum Eintreten einer ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, welche nachfolgend bestätigt wird.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,010 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,78 [1,04; 3,05]; p = 0,036) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,26; 1,12]; p = 0,099) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen durch den Faktor Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Probleme mit Sozialkontakten	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	178	33 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	190	45 (23,7)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,66 [0,41; 1,04]	0,076	0,038 (76,78 %)
Weiblich	52	13 (25,0)	Nicht erreicht [6,5; -]	30	4 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,47 [0,77; 7,91]	0,127	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Zeit bis zum Eintreten einer ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, welche nachfolgend bestätigt wird.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,038 ergibt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten eine Reduktion des HR (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,41; 1,04]; p = 0,076) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigt sich hingegen eine Erhöhung des HR (HR [95 %-KI]: 2,47 [0,77; 7,91]; p = 0,127) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens weicht damit weder innerhalb der Subgruppen noch im Vergleich zur bewertungsrelevanten Subpopulation (Subpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1) ab. Damit handelt es sich selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Mundtrockenheit	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Raucherstatus									
Nie	44	11 (25,0)	Nicht erreicht [7,9; -]	56	12 (21,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,43; 2,45]	0,950	0,014 (76,39 %)
Ehemalig	137	17 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	132	32 (24,2)	Nicht erreicht [7,8; -]	0,41 [0,22; 0,76]	0,005	
Aktiv	49	17 (34,7)	Nicht erreicht [3,4; -]	31	8 (25,8)	Nicht erreicht [5,0; -]	1,84 [0,79; 4,31]	0,159	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Zeit bis zum Eintreten einer ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, welche nachfolgend bestätigt wird.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Mundtrockenheit lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Raucherstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,014 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, die ehemalige Raucher sind, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,22; 0,76]; p = 0,005) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten, die nie geraucht haben, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,43; 2,45]; p = 0,950) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten, die aktive Raucher sind, zeigt sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,84 [0,79; 4,31]; p = 0,159) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten

bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Mundtrockenheit durch den Faktor Raucherstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Klebriger Speichel

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Klebriger Speichel	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
HPV-Status									
Positiv	51	10 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	46	17 (37,0)	5,3 [2,8; -]	0,47 [0,20; 1,08]	0,075	0,019 (81,76 %)
Negativ	179	40 (22,3)	Nicht erreicht [-; -]	174	28 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,48 [0,91; 2,41]	0,110	
PD-L1 TPS Status									
TPS<50%	168	31 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	161	34 (21,1)	Nicht erreicht [11,1; -]	0,80 [0,49; 1,31]	0,369	0,026 (79,76 %)
TPS ≥ 50 %	62	19 (30,6)	Nicht erreicht [5,2; -]	59	11 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,21 [1,04; 4,70]	0,039	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Zeit bis zum Eintreten einer ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, welche nachfolgend bestätigt wird.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Klebriger Speichel lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach HPV-Status und PD-L1 TPS Status beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,019 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit positivem HPV-Status eine Reduktion des HR (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,20; 1,08]; p = 0,075) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit negativem HPV-Status zeigt sich hingegen eine Erhöhung des HR (HR [95 %-KI]: 1,48 [0,91; 2,41]; p = 0,110) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens weicht damit weder innerhalb der Subgruppen noch im Vergleich zur bewertungsrelevanten Subpopulation (Subpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1) ab.

Damit handelt es sich selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,026 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,21 [1,04; 4,70]; p = 0,039) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,49; 1,31]; p = 0,369) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Klebriger Speichel durch den Faktor PD-L1 TPS Status als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Krankheitsgefühl

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Krankheitsgefühl	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	178	31 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	190	33 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,55; 1,50]	0,717	0,010 (84,82 %)
Weiblich	52	17 (32,7)	Nicht erreicht [2,4; -]	30	3 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	5,35 [1,52; 18,79]	0,009	
Krankheitsstatus									
Metastasierend	163	38 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	143	19 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,94; 2,92]	0,079	0,034 (77,71 %)
Rezidivierend	63	10 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	74	17 (23,0)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,55 [0,23; 1,29]	0,168	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Die Zeit bis zum Eintreten einer ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, welche nachfolgend bestätigt wird.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; KI:

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]		
EORTC QLQ-H&N35 Krankheitsgefühl	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]	p-Wert für Interaktions-test (I^2)
Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.									

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Krankheitsgefühl lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht und Krankheitsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,010 ergibt sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 5,35 [1,52; 18,79]; p = 0,009) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,55; 1,50]; p = 0,717) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Symptomskala Krankheitsgefühl durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,034 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom eine Erhöhung des HR (HR [95 %-KI]: 1,66 [0,94; 2,92]; p = 0,079) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit rezidivierendem Plattenepithelkarzinom zeigt sich hingegen eine Reduktion des HR (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,23; 1,29]; p = 0,168) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Die Interpretation des Zusatznutzens weicht damit weder innerhalb der Subgruppen noch im Vergleich zur bewertungsrelevanten Subpopulation (Subpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 1) ab. Damit handelt es sich selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

EQ-5D VAS (7 Punkte)

Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der EQ-5D VAS um 7 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EQ-5D VAS	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter									
< 65 Jahre	145	43 (29,7)	Nicht erreicht [9,0; -]	139	33 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,83; 2,08]	0,251	0,007 (86,10 %)
≥ 65 Jahre	87	19 (21,8)	Nicht erreicht [12,0; -]	81	29 (35,8)	Nicht erreicht [2,9; -]	0,45 [0,24; 0,85]	0,013	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 7 points or more decrease from baseline with confirmation
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der EQ-5D VAS um 7 Punkte lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,007 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,24; 0,85]; p = 0,013) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,31 [0,83; 2,08]; p = 0,251) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der EQ-5D VAS um 7 Punkte durch den Faktor Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Alter									
< 65 Jahre	144	49 (34,0)	Nicht erreicht [6,2; -]	139	30 (21,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [1,10; 2,77]	0,018	0,014 (83,27 %)
≥ 65 Jahre	87	30 (34,5)	Nicht erreicht [4,1; -]	81	31 (38,3)	6,5 [3,9; -]	0,72 [0,42; 1,24]	0,234	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Funktionsskala Körperliche Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,014 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,75 [1,10; 2,77]; p = 0,018) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,42; 1,24]; p = 0,234) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Funktionsskala Körperliche Funktion durch den Faktor Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-113: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	179	44 (24,6)	Nicht erreicht [23,7; -]	190	50 (26,3)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,84 [0,55; 1,27]	0,412	0,008 (85,97 %)
Weiblich	52	21 (40,4)	4,9 [2,1; -]	30	5 (16,7)	Nicht erreicht [7,9; -]	4,20 [1,39; 12,67]	0,011	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, Subpopulation mit CPS≥1
d: Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Funktionsskala Kognitive Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,008 ergibt sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,20 [1,39; 12,67]; p = 0,011) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,55; 1,27]; p = 0,412) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Funktionsskala Kognitive Funktion durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
HPV-Status									
Positiv	52	52 (100,0)	0,3 [0,1; 0,4]	51	51 (100,0)	0,3 [0,1; 0,6]	1,25 [0,84; 1,85]	0,268	0,016 (82,63 %)
Negativ	185	181 (97,8)	0,6 [0,4; 0,7]	194	193 (99,5)	0,4 [0,3; 0,6]	0,72 [0,59; 0,89]	0,002	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe HPV-Status beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,016 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit negativem HPV-Status ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,89]; p = 0,002) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit positivem HPV-Status zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,84; 1,85]; p = 0,268) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Unerwünschte Ereignisse gesamt durch den Faktor HPV-Status als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
HPV-Status									
Positiv	52	14 (26,9)	Nicht erreicht [-; -]	51	23 (45,1)	37,3 [8,7; -]	0,48 [0,25; 0,94]	0,033	0,001 (90,15 %)
Negativ	185	68 (36,8)	Nicht erreicht [44,6; -]	194	44 (22,7)	171,0 [171,0; -]	1,69 [1,15; 2,48]	0,007	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; HPV: Humane Papillomviren; KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe HPV-Status beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,001 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit positivem HPV-Status ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,25; 0,94]; p = 0,033) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit negativem HPV-Status zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,69 [1,15; 2,48]; p = 0,007) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse durch den Faktor HPV-Status als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**		
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
PD-L1 TPS Status									
TPS<50%	173	9 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	180	24 (13,3)	Nicht erreicht [64,0; -]	0,32 [0,15; 0,69]	0,004	0,046 (74,82 %)
TPS ≥ 50 %	64	5 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	65	3 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,40; 6,94]	0,490	

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019
b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated, Subpopulation mit CPS≥1
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe PD-L1 TPS Status beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,046 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,15; 0,69]; p = 0,004) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. In der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,66 [0,40; 6,94]; p = 0,490) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

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 Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) durch den Faktor PD-L1 TPS Status als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 048 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 048 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktivkontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber der Therapie mit Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. In der vorliegenden Nutzenbewertung (Kodierung B) wird ausschließlich Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU betrachtet. In der Studie KEYNOTE 048 wurden sowohl Patienten mit PD-L1-Expression als auch Patienten ohne PD-L1-exprimierenden Tumoren eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassung die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) der für die unter Kodierung B relevanten Studienarme betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) und PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %) in die drei Studienarme. Für dieses Anwendungsgebiet sind allerding nur die beiden Studienarme Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Interventionsarm) und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU (Kontrollarm) relevant.

Die Studie KEYNOTE 048 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt (25. Februar 2019) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse der Interimsanalyse II (13. Juni 2018) werden ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert die Tabelle 4-117.

Tabelle 4-117: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 048

Studie: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Cetuximab + Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f,g,h]**
Mortalität								
Gesamtüberleben	242[i]	177 (73,1)	13,6 [10,7; 15,5]	235[i]	213 (90,6)	10,4 [9,1; 11,7]	0,65 [0,53; 0,80]	< 0,001
Morbidität								
Zeit bis zur ersten	242[i]	203	7,9	235[i]	226	6,9	0,68	< 0,001

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g,h]
Folgetherapie oder Tod		(83,9)	[7,1; 9,3]		(96,2)	[6,4; 7,9]	[0,56; 0,82]	
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	231[j]	93 (40,3)	7,5 [4,0; -]	220[j]	85 (38,6)	7,9 [4,5; -]	1,07 [0,79; 1,44]	0,677
Übelkeit und Erbrechen	231[j]	67 (29,0)	Nicht erreicht [12,4; -]	220[j]	54 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,83; 1,70]	0,359
Schmerzen	231[j]	61 (26,4)	Nicht erreicht [10,6; -]	220[j]	44 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,92; 2,02]	0,125
Atemnot (Dyspnoe)	231[j]	54 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	33 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,55 [1,00; 2,40]	0,051
Schlaflosigkeit	231[j]	48 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	28 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [1,03; 2,65]	0,036
Appetitverlust	231[j]	64 (27,7)	Nicht erreicht [12,2; -]	220[j]	56 (25,5)	Nicht erreicht [10,6; -]	1,11 [0,77; 1,60]	0,564
Verstopfung	231[j]	63 (27,3)	Nicht erreicht [10,6; -]	220[j]	46 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,82; 1,77]	0,340
Diarrhö	231[j]	26 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	33 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,40; 1,12]	0,125
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen								
Schmerzen	230[j]	57 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	39 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,95; 2,16]	0,088
Schluckprobleme	230[j]	45 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	42 (19,1)	Nicht erreicht [10,6; -]	0,94 [0,61; 1,45]	0,791
Gefühlsstörungen	230[j]	73 (31,7)	Nicht erreicht [9,9; -]	220[j]	60 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,81; 1,61]	0,455
Sprachprobleme	230[j]	57 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	56 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,63; 1,34]	0,663
Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen	230[j]	55 (23,9)	Nicht erreicht [12,9; -]	220[j]	41 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,79; 1,79]	0,416
Probleme mit Sozialkontakten	230[j]	46 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	49 (22,3)	Nicht erreicht [10,9; -]	0,82 [0,54; 1,23]	0,334
Verminderte Sexualität	229[j]	65 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	67 (30,5)	Nicht erreicht [9,1; -]	0,86 [0,61; 1,22]	0,404
Zahnprobleme	230[j]	35 (15,2)	Nicht erreicht [23,7; -]	220[j]	35 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,51; 1,34]	0,444
Probleme beim Mundöffnen	230[j]	38 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	41 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,51; 1,26]	0,337
Mundtrockenheit	230[j]	45 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	52 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,50; 1,12]	0,163
Klebriger Speichel	230[j]	50 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	45 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,73; 1,65]	0,659
Husten	230[j]	41 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	40 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,59; 1,42]	0,685
Krankheitsgefühl	230[j]	48 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	36 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,79; 1,89]	0,372
Schmerzmitteleinnahme	230[j]	23 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	19 (8,6)	Nicht erreicht [14,8; -]	1,10 [0,59; 2,08]	0,763
Nahrungsergänzungs-mitteleinnahme	230[j]	34 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	38 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,50; 1,28]	0,346
Ernährungssondeneinsatz	230[j]	22 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	14 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,80; 3,06]	0,192

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g,h]
Gewichtsabnahme	230[j]	33 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	28 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,62; 1,72]	0,917
Gewichtszunahme	230[j]	54 (23,5)	Nicht erreicht [11,5; -]	220[j]	54 (24,5)	Nicht erreicht [8,8; -]	0,80 [0,54; 1,18]	0,259
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	232[j]	62 (26,7)	Nicht erreicht [12,0; -]	220[j]	62 (28,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,64; 1,29]	0,591
EQ-5D VAS (10 Punkte)	232[j]	54 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	52 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,64; 1,38]	0,746
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	231[j]	62 (26,8)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	46 (20,9)	13,4 [13,4; -]	1,31 [0,89; 1,93]	0,168
Körperliche Funktion	231[j]	79 (34,2)	Nicht erreicht [6,9; -]	220[j]	61 (27,7)	Nicht erreicht [10,9; -]	1,28 [0,91; 1,79]	0,156
Rollenfunktion	231[j]	75 (32,5)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	79 (35,9)	Nicht erreicht [4,9; -]	0,92 [0,66; 1,26]	0,590
Emotionale Funktion	231[j]	36 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	220[j]	32 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,63; 1,66]	0,913
Kognitive Funktion	231[j]	65 (28,1)	Nicht erreicht [23,7; -]	220[j]	55 (25,0)	Nicht erreicht [10,6; -]	1,06 [0,73; 1,53]	0,762
Soziale Funktion	231[j]	62 (26,8)	Nicht erreicht [12,2; -]	220[j]	72 (32,7)	Nicht erreicht [6,5; -]	0,77 [0,55; 1,09]	0,141
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	237[k]	233 (98,3)	0,4 [0,3; 0,6]	245[k]	244 (99,6)	0,4 [0,3; 0,6]	0,79 [0,66; 0,95]	0,014
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[l]	237[k]	150 (63,3)	13,6 [10,6; 19,0]	245[k]	121 (49,4)	46,3 [22,6; -]	1,39 [1,09; 1,77]	0,007
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	237[k]	203 (85,7)	5,0 [3,1; 6,1]	245[k]	203 (82,9)	4,1 [3,1; 5,3]	1,03 [0,85; 1,26]	0,744
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	237[k]	82 (34,6)	Nicht erreicht [54,7; -]	245[k]	67 (27,3)	171,0 [171,0; -]	1,24 [0,90; 1,71]	0,196

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g,h]
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)[l]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237[k]	177 (74,7)	6,0 [4,3; 6,1]	245[k]	157 (64,1)	8,0 [6,0; 11,9]	1,31 [1,05; 1,63]	0,015
Endokrine Erkrankungen	237[k]	42 (17,7)	Nicht erreicht [100,4; -]	245[k]	19 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,16 [1,25; 3,72]	0,006
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	237[k]	30 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	57 (23,3)	155,6 [76,1; -]	0,47 [0,30; 0,74]	0,001
Erkrankungen des Nervensystems	237[k]	105 (44,3)	36,7 [23,0; 110,7]	245[k]	82 (33,5)	129,6 [49,1; -]	1,34 [1,00; 1,79]	0,049
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237[k]	86 (36,3)	62,6 [54,0; -]	245[k]	196 (80,0)	2,9 [2,1; 3,1]	0,21 [0,16; 0,28]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	237[k]	38 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	20 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,02 [1,17; 3,47]	0,011
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	237[k]	59 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	33 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [1,26; 2,94]	0,003
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	237[k]	35 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	18 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [1,08; 3,38]	0,027
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	237[k]	7 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	24 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,11; 0,61]	0,002
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
AEOSI gesamt	237[k]	63 (26,6)	Nicht erreicht [96,7; -]	245[k]	59 (24,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,69; 1,41]	0,935
Schwerwiegende AEOSI	237[k]	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,52; 2,78]	0,671
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	237[k]	14 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	245[k]	27 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,23; 0,86]	0,015

a: Datenschnitt: 25. Februar 2019.

b: Chemotherapie: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode.

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

e: Für die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron‘s Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus -> HPV-Status -> PD-L1 Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 beträgt.

f: Für die Wirksamkeitsendpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.

g: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.

h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test).

i: Anzahl der Patienten: ITT, Subpopulation mit CPS≥1

j: Anzahl der Patienten: FAS, Subpopulation mit CPS≥1

k: Anzahl der Patienten: ASaT, Subpopulation mit CPS≥1

l: Es werden nur Ereignisse nach SOC mit signifikanten Effekten gelistet.

Studie: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Cetuximab + Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Cetuximab + Chemotherapie[b]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c,d] [95 %-KI]	Hazard Ratio[e,f,g] [95 %-KI]	p-Wert[e,f,g,h]
5-FU: 5-Fluorouracil; AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; FAS: Full Analysis Set; HPV: Humane Papillomviren; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SOC: Systemorganklasse								

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,53; 0,80]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 35,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 13,6 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 10,4 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 55,0 % im Interventionsarm und 43,5 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 7,9 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 6,9 Monaten.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Schlaflosigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,65 [1,03; 2,65]; p = 0,036) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; p = 0,014) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,39 [1,09; 1,77]; p = 0,007) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Nicht erreicht vs. 155,6 Wochen; HR [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74]; p = 0,001)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 62,6 Wochen vs. 2,9 Wochen; HR [95 %-KI]: 0,21 [0,16; 0,28]; p < 0,001)

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 6,0 Wochen vs. 8,0 Wochen;
  HR [95 %-KI]: 1,31 [1,05; 1,63]; p = 0,015)

- Endokrine Erkrankungen
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
  HR [95 %-KI]: 2,16 [1,25; 3,72]; p = 0,006)

- Erkrankungen des Nervensystems
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: 36,7 Wochen vs. 129,6 Wochen;
  HR [95 %-KI]: 1,34 [1,00; 1,79]; p = 0,049)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
  HR [95 %-KI]: 2,02 [1,17; 3,47]; p = 0,011)

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

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) zeigt sich in folgender SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
  HR [95 %-KI]: 0,26 [0,11; 0,61]; p = 0,002)

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) zeigt sich in folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht;
  HR [95 %-KI]: 1,92 [1,26; 2,94]; p = 0,003)

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  (Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: In beiden Armen nicht erreicht; HR [95 %-KI]: 1,91 [1,08; 3,38]; p = 0,027)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (SOC) zeigt sich in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,23; 0,86]; p = 0,015) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte AEOSI gesamt und Schwerwiegende AEOSI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt***

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-119: 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 4-120: 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 4-121: 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 4-122: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-124: 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 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU wird auf Grundlage der offenen, multizentrischen, randomisierten und aktivkontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 048 vorgenommen.

Die KEYNOTE 048 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region ab. Neben dem Gesamtüberleben und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als primäre Endpunkte der Studie, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU für die unter Kodierung B betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3B). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 048 der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und den Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign und die potenziell informative Zensierung, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 048 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,53; 0,80]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 35,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im

Median bei 13,6 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 10,4 Monaten.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU behandelt wurden, im Median bei 7,9 Monaten und bei Patienten, die Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erhalten haben, bei 6,9 Monaten.

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

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen** Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Schlaflosigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,65 [1,03; 2,65]; p = 0,036) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) die Krankheitssymptomatik und der Gesundheitszustand im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindesten 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) die Lebensqualität im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU vor.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; p = 0,014) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,39 [1,09; 1,77]; p = 0,007) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei genauerer Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (gegliedert nach SOC) wiegen sich die Vorteile und Nachteile auf.

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,23; 0,86]; p = 0,015) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Für die Endpunkte AEOSI gesamt und Schwerwiegende AEOSI zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit **kein Hinweis für einen höheren oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gegenüber Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard (Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU das Sterberisiko erheblich und führt zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. zu einer

bedeutsamen Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen bei guter Verträglichkeit. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird. Es ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Seit der Einführung des EXTREME-Protokolls zur Erstlinienbehandlung metastasierender oder nicht resezierbarer rezidivierender Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region ist es noch nicht gelungen, die Überlebenszeit dieser Patienten weiter zu verlängern. Es besteht somit weiterhin ein kritischer Bedarf an neuen Therapien mit besserer Anti-Tumoraktivität und verträglichen Toxizitätsprofilen. Für die Erstlinientherapie sind bisher noch keine PD-1-Inhibitoren bzw. Immuntherapien im Allgemeinen zugelassen. Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU im Vergleich zu den bisherigen, in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption darstellt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung **in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU** des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

[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.*

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 048

Studienbericht

- MERCK & CO. INC., Kenilworth, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 048 (MK-3475-48): A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. NCT02358031 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). 2019. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358031. [Zugriff am: 14.10.2019]

- EU Clinical Trials Register. 2014-003698-41 - A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003698-41/SE. [Zugriff am: 14.10.2019]

- ICTRP Search Portal. PER-016-15 - A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-15. [Zugriff am: 14.10.2019]

- ICTRP Search Portal. EUCTR2014-003698-41-SE - A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003698-41-SE. [Zugriff am: 14.10.2019]

- ICTRP Search Portal. NCT02358031 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02358031. [Zugriff am: 14.10.2019]

- PharmNet.Bund. 2014-003698-41 - A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=49&docId=58&_changebranch=true. [Zugriff am: 14.10.2019]

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. MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-208. Stand: 18. Februar 2019. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. August 2018. Veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 05.03.2019 B2. In Kraft getreten am 6. März 2019. 2008. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf. [Zugriff am: 16.08.2019]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Rev.5. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
8. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/71195/download. [Zugriff am: 16.08.2019]
9. 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.
10. Mehanna HM, Morton RP. Patients' views on the utility of quality of life questionnaires in head and neck cancer: a randomised trial. Clin Otolaryngol. 2006;31(4):310-6.

11. Tschiesner U, Rogers SN, Harreus U, Berghaus A, Cieza A. Content comparison of quality of life questionnaires used in head and neck cancer based on the international classification of functioning, disability and health: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265(6):627-37.
12. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Erschöpfung (Fatigue) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]
18. 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.
19. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung. 2017 [03.07.2018]; Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php.
20. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4.
21. 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.
22. 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.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.1. 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2017-05.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
24. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. 2017 [03.07.2018]; Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Übelkeit (Nausea) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter:

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]

26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schmerz - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]
27. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017 [03.07.2018]; Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php.
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. AWMF-Registernummer: 032/051OL. Langversion 1.1 - Januar. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLl_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. [Zugriff
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schlafstörung (Insomnia) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 23.07.2018]
31. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. Oncology (Williston Park). 2017;31(8):610-7.
32. 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.
33. 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.
34. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Langversion 1.1 - Mai. 2015. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
35. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege. 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
36. 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.

37. Holland C, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R. Psycho-Oncology (Second Edition) - Chapter 42: Depresssive Disorders. Oxford University Press, Inc. 2010.
38. Roth AJ, Weiss TR. Psychiatric Emergencies. In: Oxford (Hrsg.). Psycho-Oncology. Second Edition Auflage. New York: Oxford University Press Inc.; 2010.
39. 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.
40. 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.
41. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. Innov Clin Neurosci. 2018;15(1-2):36-44.
42. 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.
43. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1):E31-40.
44. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tollesson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ, et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. Acta Oncol. 1994;33(8):879-85.
45. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer. 2000;36(14):1796-807.
46. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. J Clin Oncol. 1999;17(3):1008-19.
47. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.
48. Mirabile A, Airoldi M, Ripamonti C, Bolner A, Murphy B, Russi E, et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:100-6.
49. Molinares D, Holz SC, Wallace T. Dysphagia (Trouble Swallowing) in People With Head and Neck Cancer. Arch Phys Med Rehabil. 2018;99(5):1027-8.
50. Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal Dysphagia in head and neck cancer. Cancer Control. 2002;9(5):400-9.
51. Clarke P, Radford K, Coffey M, Stewart M. Speech and swallow rehabilitation in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S176-S80.
52. Alvarez-Camacho M, Gonella S, Ghosh S, Kubrak C, Scrimger RA, Chu KP, et al. The impact of taste and smell alterations on quality of life in head and neck cancer patients. Qual Life Res. 2016;25(6):1495-504.

53. Kraaijenga SA, Oskam IM, van Son RJ, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW, et al. Assessment of voice, speech, and related quality of life in advanced head and neck cancer patients 10-years+ after chemoradiotherapy. Oral Oncol. 2016;55:24-30.
54. Thurnher D, Grasl MC, Erovic BM, Lercher P. Dysphagie. HNO-Heilkunde. Springer, Wien 2011. S. 7-16.
55. Moore KA, Ford PJ, Farah CS. "I have quality of life...but...": Exploring support needs important to quality of life in head and neck cancer. Eur J Oncol Nurs. 2014;18(2):192-200.
56. Adamietz IA, Knecht R, Laubert A, Schilcher RB. Kapitel 4: Pflege und soziales Umfeld. Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich: Diagnostik - Therapie - Pflege und soziales Umfeld: Schattauer 2003. S. 217-48.
57. Monga U, Tan G, Ostermann HJ, Monga TN. Sexuality in head and neck cancer patients. Arch Phys Med Rehabil. 1997;78(3):298-304.
58. Dizon DS, Suzin D, McIlvenna S. Sexual health as a survivorship issue for female cancer survivors. Oncologist. 2014;19(2):202-10.
59. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA. 1999;281(6):537-44.
60. Low C, Fullarton M, Parkinson E, O'Brien K, Jackson SR, Lowe D, et al. Issues of intimacy and sexual dysfunction following major head and neck cancer treatment. Oral Oncol. 2009;45(10):898-903.
61. Psoter WJ, Aguilar ML, Levy A, Baek LS, Morse DE. A preliminary study on the relationships between global health/quality of life and specific head and neck cancer quality of life domains in Puerto Rico. J Prosthodont. 2012;21(6):460-71.
62. Adamietz IA, Knecht R, Laubert A, Schilcher RB. Kapitel 3: Supportive Therapie. Maligne Rezidive im Kopf-Hals-Bereich: Diagnostik - Therapie - Pflege und soziales Umfeld: Schattauer 2003. S. 153-216.
63. Epstein JB, Barasch A. Oral and Dental Health in Head and Neck Cancer Patients. In: Maghami E , Ho AS (Hrsg.). Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient: Springer; 2018.
64. Duke RL, Campbell BH, Indresano AT, Eaton DJ, Marbella AM, Myers KB, et al. Dental status and quality of life in long-term head and neck cancer survivors. Laryngoscope. 2005;115(4):678-83.
65. Steiner F, Evans J, Marsh R, Rigby P, James S, Sutherland K, et al. Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44(3):292-6.
66. Kamstra JI, van Leeuwen M, Roodenburg JL, Dijkstra PU. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. Head Neck. 2017;39(1):160-9.
67. Semple CJ, Killough SA. Quality of life issues in head and neck cancer. Dent Update. 2014;41(4):346-53.
68. Lakshmaiah KC, Sirsath NT, Subramanyam JR, Govind BK, Lokanatha D, Shenoy AM. Aspiration in head and neck cancer patients: a single centre experience of clinical profile, bacterial isolates and antibiotic sensitivity pattern. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;65(Suppl 1):144-9.
69. Dance S, Howard A, Shah R, Harris C, Rawlings J, Caswell T, et al. Radiotherapy for cancer in the head and neck region - Information for patients. 2016. Verfügbar unter:

https://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files/12814Pradiotherapy.pdf. [Zugriff am: 16.08.2019]
70. CancerQuest Emory University. Emotional and Psychosocial Effects of Cancer. 2016 [15.08.2019]; Verfügbar unter: https://www.cancerquest.org/patients/psychosocial-problems.
71. The American Cancer Society. Anxiety, Fear, and Depression. 2016 [15.08.2019]; Verfügbar unter: https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/emotional-side-effects/anxiety-fear-depression.html.
72. Heidemann E. [Pain therapy in oncology]. Internist (Berl). 1999;40(2):168-75. Schmerztherapie in der Onkologie.
73. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. Nutrients. 2015;7(1):265-76.
74. Prevost V, Joubert C, Heutte N, Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014;131(2):113-20.
75. Petruson KM, Silander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. Head Neck. 2005;27(4):302-10.
76. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
77. 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.
78. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology. 2019 [11.02.2019]; Verfügbar unter: https://euroqol.org/support/terminology/.
79. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.
80. Maintenance and Support Services Organization (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Introductory Guide. Version 20.0. 2017. Verfügbar unter: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_20_0_english.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
81. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. Med Decis Making. 2014;34(3):387-402.
82. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Communications in Statistics-Theory and Methods. 1991;20(8):2609-31.
83. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Draft. 2014. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
84. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]
85. ClinicalTrials.gov. NCT02358031 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck

(MK-3475-048/KEYNOTE-048). 2019. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358031. [Zugriff am: 14.10.2019]

86. ICTRP Search Portal. PER-016-15 - A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-15. [Zugriff am: 14.10.2019]
87. ICTRP Search Portal. EUCTR2014-003698-41-SE - A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003698-41-SE. [Zugriff am: 14.10.2019]
88. EU Clinical Trials Register. 2014-003698-41 - A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003698-41/SE. [Zugriff am: 14.10.2019]
89. ICTRP Search Portal. NCT02358031 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). 2019. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02358031. [Zugriff am: 14.10.2019]
90. PharmNet.Bund. 2014-003698-41 - A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=49&docId=58&_changebranch=true. [Zugriff am: 14.10.2019]
91. MERCK & CO. INC., Kenilworth N, USA. Studienbericht KEYNOTE 048 (MK-3475-48): A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019.
92. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument (Version 5.1). 2015. Verfügbar unter: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. [Zugriff am: 23.07.2018]

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	07.10.2019
Zeitsegment	1947 bis 04. Oktober 2019
Suchfilter	Wong et al. (2006) (5)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "head and neck cancer"/ or exp "head and neck carcinoma"/ or exp "head and neck tumor"/ or exp "head and neck squamous cell carcinoma"/ or exp larynx cancer/	329.814
2	(HNSCC or SCCHN).mp.	13.945
3	(head and neck).mp.	174.541
4	(head or neck or oral or lip* or oral cavity or salivary gland* or tongue or nasal or paranasal or nasal cavity or paranasal sinus* or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or palat* or pyriform sinus or gingiv* or paroti*).mp.	4.313.475
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	5.333.309
6	4 and 5	855.573
7	1 or 2 or 3 or 6	1.008.802
8	exp pembrolizumab/	11.335
9	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	11.993
10	8 or 9	11.993
11	7 and 10	2.142
12	(random* or double-blind*).tw.	1.532.112
13	placebo*.mp.	454.808
14	12 or 13	1.743.631
15	11 and 14	**348**

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions (R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.10.2019
Zeitsegment	1947 bis 04. Oktober 2019
Suchfilter	Wong et al. (2006) (5)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"exp ""Head and Neck Neoplasms""/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/ or exp Neoplasms, Squamous Cell/ or exp Mouth Neoplasms/ or exp Otorhinolaryngologic Neoplasms/"	380.541
2	(HNSCC or SCCHN).mp.	8.942
3	(head and neck).mp.	113.705
4	(head or neck or oral or lip* or oral cavity or salivary gland* or tongue or nasal or paranasal or nasal cavity or paranasal sinus* or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or palat* or pyriform sinus or gingiv* or paroti*).mp.	2.507.520
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	3.842.579
6	4 and 5	467.491
7	1 or 2 or 3 or 6	689.653
8	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	2.973
9	7 and 8	311
10	random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1.305.139
11	placebo*.mp.	222.021
12	10 or 11	1.367.963
13	9 and 12	**43**

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.10.2019	
Zeitsegment	August 2019	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp "Head and Neck Neoplasms"/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/ or exp Neoplasms, Squamous Cell/ or exp Mouth Neoplasms/ or exp Otorhinolaryngologic Neoplasms/	6.337
2	(HNSCC or SCCHN).mp.	1.044
3	(head and neck).mp.	9.725
4	(head or neck or oral or lip* or oral cavity or salivary gland* or tongue or nasal or paranasal or nasal cavity or paranasal sinus* or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or palat* or pyriform sinus or gingiv* or paroti*).mp.	280.709
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	199.302
6	4 and 5	37.343
7	1 or 2 or 3 or 6	42.337
8	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	1.102
9	7 and 8	**201**

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	14.10.2019
Suchstrategie	Conditions: head and neck OR HNSCC OR SCCHN OR squamous cell OR oral OR lip OR salivary gland OR tongue OR nasal OR nasal cavity OR paranasal sinus OR larynx OR pharynx OR hypopharynx OR oropharynx OR nasopharynx OR palatal OR gingival OR parotid Interventions: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
Treffer	**177**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	14.10.2019
Suchstrategie	((head and neck) OR HNSCC OR SCCHN OR (squamous cell) OR oral OR lip OR (salivary gland) OR tongue OR nasal OR (nasal cavity) OR (paranasal sinus) OR larynx OR pharynx OR hypopharynx OR oropharynx OR nasopharynx OR palatal OR gingival OR parotid) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	**114**

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	14.10.2019
Suchstrategie	head and neck OR HNSCC OR SCCHN OR squamous cell OR oral OR lip OR salivary gland OR tongue OR nasal OR nasal cavity OR paranasal sinus OR larynx OR pharynx OR hypopharynx OR oropharynx OR nasopharynx OR palatal OR gingival OR parotid [CONDITION] AND Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 [INTERVENTION]
Treffer	**140**

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	14.10.2019
Suchstrategie	?pembrolizumab? [Active substance] ODER ?lambrolizumab? [Active substance] ODER ?keytruda? [Active substance] ODER ?MK?3475? [Active substance] ODER ?SCH?900475? [Active substance] ?pembrolizumab? [Product name/code] ODER ?lambrolizumab? [Product name/code] ODER ?keytruda? [Product name/code] ODER ?MK?3475? [Product name/code] ODER ?SCH?900475? [Product name/code] ?pembrolizumab? [Textfelder] ODER ?lambrolizumab? [Textfelder] ODER ?keytruda? [Textfelder] ODER ?MK?3475? [Textfelder] ODER ?SCH?900475? [Textfelder]
Treffer	**95 (nach Abzug von Duplikaten)**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	EU-CTR, A. T.. 2015. Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015	Nicht E2
(2)	EU-CTR, D. E.. 2016. A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016	Nicht E2
(3)	EU-CTR, P. L.. 2014. Ph 3 Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) vs Standard Treatment in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014	Nicht E2
(4)	EU-CTR, P. L.. 2015. Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015	Nicht E2
(5)	EU-CTR, P. L.. 2017. Pembrolizumab plus epacadostat, pembrolizumab monotherapy, and the EXTREME regimen as first line treatment for R/M HNSCC (KEYNOTE-669/ECHO-304). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017	Nicht E2
(6)	EU-CTR, P. T.. 2017. Pembrolizumab plus epacadostat, pembrolizumab monotherapy, and the EXTREME regimen as first line treatment for R/M HNSCC (KEYNOTE-669/ECHO-304). http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017	Nicht E2
(7)	NCT. 2014. A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Standard Treatment in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. Clinicaltrials.gov [www.clinicaltrials.gov].	Nicht E2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(8)	NCT. 2014. An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory Activity of Radiation Therapy (RT) in Combination With MK-3475 in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer. Clinicaltrials.gov [www.clinicatrials.gov].	Nicht E2
(9)	NCT. 2015. Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab for Recurrent Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (MASTERKEY232 / KEYNOTE-137). Https://clinicaltrials.gov/show/nct02626000	Nicht E2
(10)	NCT. 2015. A Phase 2 Proof-of-Concept Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Clinicaltrials.gov [www.clinicaltrials.gov].	Nicht E3
(11)	NCT. 2016. Efficacy Study of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. Https://clinicaltrials.gov/show/nct02769520	Nicht E6
(12)	NCT. 2016. Study of Pembrolizumab (MK-3475) for High Risk Oral Intra-Epithelial Neoplasias. Https://clinicaltrials.gov/show/nct02882282	Nicht E1
(13)	NCT. 2016. A Two-Arm, Open-label, Randomized Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy Versus Standard Chemotherapy in Platinum Pre-treated, Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer (NPC) (Keynote-122). Clinicaltrials.gov [www.clinicaltrials.gov].	Nicht E3
(14)	NCT. 2016. Tolerance and efficacy of pembrolizumab or cetuximab combined with RT in patients with locally advanced HNSCC. Https://clinicaltrials.gov/show/nct02707588	Nicht E1
(15)	NCT. 2016. Pembrolizumab in combination with cisplatin and intensity modulated radiotherapy (IMRT) in head and neck cancer. Https://clinicaltrials.gov/show/nct02777385	Nicht E2
(16)	NCT. 2016. A randomized, double-blind phase II study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in head and neck cancers at high risk for recurrence- the pathway study. Https://clinicaltrials.gov/show/nct02841748	Nicht E3
(17)	NCT. 2017. Pembrolizumab Plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). Https://clinicaltrials.gov/show/nct03358472	Nicht E2

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(18)	NCT. 2017. Chemoradiation vs Immunotherapy and Radiation for Head and Neck Cancer. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03383094	Nicht E2
(19)	NCT. 2017. Radiotherapy With Pembrolizumab in Metastatic HNSCC. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03386357	Nicht E3
(20)	NCT. 2017. Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03245489	Nicht E1
(21)	NCT. 2017. Study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03193931	Nicht E2
(22)	NCT. 2017. Study of pembrolizumab (MK-3475) or placebo with chemoradiation in participants with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). Https://clinicaltrials.gov/show/nct03040999	Nicht E2
(23)	NCT. 2018. Porfimer Sodium Interstitial Photodynamic Therapy With or Without Standard of Care Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03727061	Nicht E2
(24)	NCT. 2018. Study of Pembrolizumab Given Prior to Surgery and in Combination With Radiotherapy Given Post-surgery for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-689). Https://clinicaltrials.gov/show/nct03765918	Nicht E1
(25)	NCT. 2018. Combination Therapy With NC-6004 and Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Subjects Who Have Failed Platinum Regimen. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03771820	Nicht E2
(26)	NCT. 2018. Personalized Immunotherapy in Adults With Advanced Cancers Immunotherapy in Adults With Advanced Cancers. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03568058	Nicht E2
(27)	NCT. 2018. Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03684785	Nicht E2
(28)	NCT. 2018. Postoperative aRCH With Cisplatin Versus aRCH With Cisplatin and Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03480672	Nicht E1
(29)	NCT. 2018. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03511391	Nicht E3

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(30)	NCT. 2018. SBRT +/- Pembrolizumab in Patients With Local-Regionally Recurrent or Second Primary Head and Neck Carcinoma. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03546582	Nicht E2
(31)	NCT. 2019. Bevacizumab and Pembrolizumab Combination in EBER-ISH Positive NPC. Https://clinicaltrials.gov/show/nct03813394	Nicht E3
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention; E6: Studientyp		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	**Trefferzahl**	**Ausgeschlossene Registereinträge**	**Eingeschlossene Registereinträge**
ClinicalTrials.gov	177	176 (Nr. 1-176)	1
EU-CTR	114	113 (Nr. 177-289)	1
ICTRP	140	137 (Nr. 290-426)	3
PharmNet.Bund	95	94 (Nr. 427-520)	1
Summe	526	520	6

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426	Nicht E2
(2)	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013154	Nicht E1
(3)	NCT02178722	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
(4)	NCT02252042	Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (MK-3475-040/KEYNOTE-040). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252042	Nicht E3
(5)	NCT02255097	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Treatment With Platinum-based and Cetuximab Therapy (MK-3475-055/KEYNOTE-055). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02255097	Nicht E6
(6)	NCT02289209	Reirradiation With Pembrolizumab in Locoregional Inoperable Recurrence or Second Primary Squamous Cell CA of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289209	Nicht E6
(7)	NCT02296684	Immunotherapy With MK-3475 in Surgically Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296684	Nicht E6
(8)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771	Nicht E2
(9)	NCT02335411	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(10)	NCT02370498	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498	Nicht E1
(11)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E2
(12)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E6
(13)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E2
(14)	NCT02454179	Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454179	Nicht E3
(15)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E2
(16)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153	Nicht E1
(17)	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. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870	Nicht E2
(18)	NCT02538510	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Recurrent Squamous Cell Head and Neck Cancer or Salivary Gland Cancer That Is Metastatic and/or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538510	Nicht E2
(19)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546986	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(20)	NCT02559687	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Previously-Treated Participants With Advanced Carcinoma of the Esophagus or Esophagogastric Junction (MK-3475-180/KEYNOTE-180). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559687	Nicht E1
(21)	NCT02564263	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator‘s Choice Standard Therapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564263	Nicht E1
(22)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564380	Nicht E1
(23)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E2
(24)	NCT02586207	Pembrolizumab in Combination With CRT for LA-SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586207	Nicht E2
(25)	NCT02589496	Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589496	Nicht E1
(26)	NCT02609503	Pembrolizumab + Radiation for Locally Adv SCC of the Head and Neck (SCCHN) Not Eligible Cisplatin. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609503	Nicht E6
(27)	NCT02611960	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Platinum Pre-treated Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer (MK-3475-122/KEYNOTE-122). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611960	Nicht E3
(28)	NCT02626000	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab for Recurrent Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (MASTERKEY232 / KEYNOTE-137). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626000	Nicht E2
(29)	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(30)	NCT02632344	Pembrolizumab for HPV-associated Recurrent Respiratory Papilloma Patients With Laryngeal, Tracheal and/or Pulmonary Involvement. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632344	Nicht E1
(31)	NCT02641093	Phase II Trial of Adjuvant Cisplatin and Radiation With Pembrolizumab in Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641093	Nicht E2
(32)	NCT02642809	Pembrolizumab With Locally Delivered Radiation Therapy for the Treatment of Metastatic Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642809	Nicht E1
(33)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644369	Nicht E6
(34)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
(35)	NCT02688608	Pembrolizumab in Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02688608	Nicht E1
(36)	NCT02707588	Tolerance and Efficacy of Pembrolizumab or Cetuximab Combined With RT in Patients With Locally Advanced HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707588	Nicht E2
(37)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E3
(38)	NCT02718820	Pembrolizumab Plus Docetaxel for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718820	Nicht E2
(39)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732	Nicht E6
(40)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748564	Nicht E1
(41)	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(42)	NCT02759575	A Study of Chemoradiation Plus Pembrolizumab for Locally Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759575	Nicht E2
(43)	NCT02769520	Efficacy Study of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769520	Nicht E6
(44)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435	Nicht E1
(45)	NCT02775812	Cisplatin, Intensity-Modulated Radiation Therapy, and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775812	Nicht E2
(46)	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777385	Nicht E2
(47)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 on Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095	Nicht E6
(48)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816021	Nicht E1
(49)	NCT02819752	PEmbrolizumab Combined With Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819752	Nicht E2
(50)	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830594	Nicht E1
(51)	NCT02837042	Trial of Pembrolizumab for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837042	Nicht E1
(52)	NCT02841748	A Randomized, Double-Blind Phase II Study of Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Head and Neck Cancers at High Risk for Recurrence- the PATHWay Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841748	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(53)	NCT02842125	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842125	Nicht E2
(54)	NCT02844075	A Phase II Trial of Preoperative Chemoradiotherapy and MK-3475 for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844075	Nicht E1
(55)	NCT02853318	Pembrolizumab, Bevacizumab, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853318	Nicht E1
(56)	NCT02882282	Study of Pembrolizumab (MK-3475) for High Risk Oral Intra-Epithelial Neoplasias. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882282	Nicht E1
(57)	NCT02883556	Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883556	Nicht E6
(58)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Nicht E2
(59)	NCT02892201	Pembrolizumab in HNSCC With Residual Disease After Radiation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892201	Nicht E6
(60)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E2
(61)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2
(62)	NCT02955290	CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290	Nicht E2
(63)	NCT02964559	Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964559	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(64)	NCT02971956	Pembrolizumab in Refractory Advanced Esophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971956	Nicht E1
(65)	NCT02973997	Lenvatinib and Pembrolizumab in DTC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973997	Nicht E1
(66)	NCT02998268	Study of Pembrolizumab in Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998268	Nicht E1
(67)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E2
(68)	NCT03012620	Secured Access to Pembrolizumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012620	Nicht E1
(69)	NCT03019588	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Participants With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-063/KEYNOTE-063). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019588	Nicht E1
(70)	NCT03040999	Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040999	Nicht E2
(71)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618	Nicht E2
(72)	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613	Nicht E2
(73)	NCT03058289	A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289	Nicht E2
(74)	NCT03072160	Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072160	Nicht E1
(75)	NCT03082534	Pembrolizumab Combined With Cetuximab for Treatment of Recurrent/Metastatic Head & Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082534	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(76)	NCT03085719	Targeting PD-1 Therapy Resistance With Focused High or High and Low Dose Radiation in SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085719	Nicht E2
(77)	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914	Nicht E2
(78)	NCT03107962	Treatment of Relapsed or Refractory Natural Killer/T Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107962	Nicht E1
(79)	NCT03114280	Pembrolizumab and Induction Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (PICH Study). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114280	Nicht E6
(80)	NCT03122548	Safety and Efficacy of CRS-207 With Pembrolizumab in Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122548	Nicht E1
(81)	NCT03129061	Study to Evaluate Immunological Response to PD-1 Inhibition in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129061	Nicht E6
(82)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157089	Nicht E1
(83)	NCT03166254	Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166254	Nicht E1
(84)	NCT03189719	First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189719	Nicht E1
(85)	NCT03193931	Study Comparing Pembrolizumab With Methotrexate in Elderly, Frail or Cisplatin-ineligible Patients With Head and Neck Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03193931	Nicht E3
(86)	NCT03196232	Epacadostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196232	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(87)	NCT03211117	Pembrolizumab, Chemotherapy, and Radiation Therapy With or Without Surgery in Treating Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03211117	Nicht E1
(88)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
(89)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E6
(90)	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724	Nicht E1
(91)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
(92)	NCT03238638	A Study of Epacadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238638	Nicht E2
(93)	NCT03245489	Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245489	Nicht E2
(94)	NCT03246685	Phase 2 Study of Imprime PGG & Pembrolizumab in Subjects With Adv SCCHN Who Failed Pembro Monotherapy or Experiencing SD. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246685	Nicht E2
(95)	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265080	Nicht E2
(96)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
(97)	NCT03284424	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) or Locally Advanced Unresectable cSCC (MK-3475-629/KEYNOTE-629). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284424	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(98)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334	Nicht E6
(99)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313206	Nicht E6
(100)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E2
(101)	NCT03322267	Adjuvant Pembrolizumab for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322267	Nicht E1
(102)	NCT03325465	Neoadjuvant Pembrolizumab + Epacadostat Prior to Curative Surgical Care for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325465	Nicht E6
(103)	NCT03342937	KeyLargo: Pembrolizumab + Oxaliplatin + Capecitabine in Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342937	Nicht E1
(104)	NCT03358472	Pembrolizumab Plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358472	Nicht E1
(105)	NCT03360890	Pembrolizumab With Chemotherapy for Poorly Chemo-responsive Thyroid and Salivary Gland Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360890	Nicht E1
(106)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E2
(107)	NCT03383094	Chemoradiation vs Immunotherapy and Radiation for Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383094	Nicht E2
(108)	NCT03386357	Radiotherapy With Pembrolizumab in Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386357	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(109)	NCT03395847	Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395847	Nicht E1
(110)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952	Nicht E2
(111)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
(112)	NCT03463161	Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With Head and Neck Cancer That Have Failed Prior Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463161	Nicht E2
(113)	NCT03468218	Pembrolizumab & Cabozantinib in Patients With Head and Neck Squamous Cell Cancer Who Have Failed Platinum Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468218	Nicht E2
(114)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E2
(115)	NCT03480672	Postoperative aRCH With Cisplatin Versus aRCH With Cisplatin and Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480672	Nicht E1
(116)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E3
(117)	NCT03532737	Concomitant Immune Check Point Inhibitor With Radiochemotherapy in Head And Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532737	Nicht E6
(118)	NCT03544099	Pembrolizumab for Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Detectable Plasma Epstein-Barr Virus DNA. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544099	Nicht E6
(119)	NCT03546582	SBRT +/- Pembrolizumab in Patients With Local-Regionally Recurrent or Second Primary Head and Neck Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546582	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(120)	NCT03586024	Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Extranodal NK/T- Cell Lymphoma, Nasal Type and EBV-associated Diffuse Large B Cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586024	Nicht E1
(121)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E2
(122)	NCT03592407	Epacadostat and Pembrolizumab Before Surgery in Treating Participants With Stage II-III Esophageal or Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03592407	Nicht E1
(123)	NCT03593226	Study to Evaluate Safety & Tolerability of AGI-134 in Solid Tumour. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03593226	Nicht E2
(124)	NCT03603223	Pembrolizumab in Treating Participants With Leukoplakia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603223	Nicht E6
(125)	NCT03615326	Pembrolizumab/Placebo Plus Trastuzumab Plus Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-811/KEYNOTE-811). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615326	Nicht E1
(126)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625323	Nicht E2
(127)	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631199	Nicht E1
(128)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110	Nicht E2
(129)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(130)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNβ-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647163	Nicht E6
(131)	NCT03650764	Ramucirumab + Pembrolizumab in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650764	Nicht E2
(132)	NCT03666273	A First-in-human Study of ILDR2 (Immunoglobulin-like Domain Containing Receptor 2) Function-blocking Antibody BAY1905254. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666273	Nicht E2
(133)	NCT03666325	Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666325	Nicht E1
(134)	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567	Nicht E2
(135)	NCT03684785	Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785	Nicht E2
(136)	NCT03695510	Afatinib and Pembrolizumab for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ALPHA Study). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695510	Nicht E2
(137)	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851	Nicht E1
(138)	NCT03727061	Porfimer Sodium Interstitial Photodynamic Therapy With or Without Standard of Care Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727061	Nicht E2
(139)	NCT03728972	Study of Pembrolizumab in Patients With Early-Stage NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728972	Nicht E1
(140)	NCT03734809	NEO-SPACE Trial: Pembrolizumab and Chemoradiation in Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734809	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(141)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290	Nicht E3
(142)	NCT03765918	Study of Pembrolizumab Given Prior to Surgery and in Combination With Radiotherapy Given Post-surgery for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-689). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765918	Nicht E2
(143)	NCT03769467	Tabelecleucel in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Epstein-Barr Virus-associated Nasopharyngeal Carcinoma (EBV+ NPC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769467	Nicht E2
(144)	NCT03771820	Combination Therapy With NC-6004 and Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Subjects Who Have Failed Platinum Regimen. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771820	Nicht E3
(145)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773744	Nicht E1
(146)	NCT03789097	Vaccination With Flt3L, Radiation, and Poly-ICLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03789097	Nicht E2
(147)	NCT03792347	Combination of Pembrolizumab With Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792347	Nicht E1
(148)	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003	Nicht E2
(149)	NCT03813394	Bevacizumab and Pembrolizumab Combination in EBER-ISH Positive NPC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813394	Nicht E3
(150)	NCT03813836	Phase II Trial of Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813836	Nicht E6
(151)	NCT03823131	Tavokinogene Telseplasmid With Electroporation, Pembrolizumab, and Epacadostat in Treating Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823131	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(152)	NCT03833167	Pembrolizumab Versus Placebo Following Surgery and Radiation in Participants With Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833167	Nicht E1
(153)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
(154)	NCT03847519	Study of ADXS-503 With or Without Pembro in Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03847519	Nicht E1
(155)	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2
(156)	NCT03875092	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875092	Nicht E1
(157)	NCT03881111	First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881111	Nicht E1
(158)	NCT03917537	WGA in Platinum-refractory HNSCC Underwent Nivolumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917537	Nicht E6
(159)	NCT03918499	IRX-2, Cyclophosphamide, and Pembrolizumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918499	Nicht E1
(160)	NCT03933449	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator‘s Choice Standard Therapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933449	Nicht E1
(161)	NCT03937141	Efficacy and Safety Trial of ADU-S100 and Pembrolizumab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937141	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(162)	NCT03938337	Clinical Trial of Abemaciclib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938337	Nicht E2
(163)	NCT03942653	Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Pembrolizumab for Advanced Stage Androgen Receptor-positive Salivary Gland Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942653	Nicht E2
(164)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Metastatic TNBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2 Negative MBC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952325	Nicht E1
(165)	NCT03971045	Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971045	Nicht E1
(166)	NCT03976362	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Maintenance Olaparib in First-line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC, MK-7339-008/KEYLYNK-008). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976362	Nicht E1
(167)	NCT03993353	Tadalafil and Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993353	Nicht E2
(168)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744	Nicht E2
(169)	NCT04030455	Cisplatin, Docetaxel, and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage II-III Laryngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030455	Nicht E2
(170)	NCT04034225	Addition of SNS-301 to Ongoing Checkpoint Inhibitor Treatment in Metastatic/Recurrent SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034225	Nicht E2
(171)	NCT04054908	Gut Microbiome in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054908	Nicht E1
(172)	NCT04058145	AMD3100 Plus Pembrolizumab in Immune Checkpoint Blockade Refractory Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058145	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(173)	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342	Nicht E1
(174)	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277	Nicht E2
(175)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E2
(176)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
EU-CTR			
(177)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1
(178)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	Nicht E1
(179)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
(180)	2013-003785-14	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of Pazopanib and MK-3475 in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003785-14	Nicht E1
(181)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(182)	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Nicht E1
(183)	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001749-26	Nicht E3
(184)	2014-002447-18	A Phase II Clinical Trial of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Who Have Failed Platinum and Cetuximab. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002447-18	Nicht E6
(185)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42	Nicht E1
(186)	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37	Nicht E1
(187)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E1
(188)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembroliz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29	Nicht E1
(189)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(190)	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cispla.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88	Nicht E1
(191)	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27	Nicht E1
(192)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lun.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22	Nicht E1
(193)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E6
(194)	2015-002325-18	Immunomodulation of pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of r/m SCCHN after platinum failure. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002325-18	Nicht E6
(195)	2015-002427-26	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third-Line Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Si.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002427-26	Nicht E1
(196)	2015-002509-13	A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13	Nicht E1
(197)	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs. Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(198)	2015-002901-12	A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002901-12	Nicht E1
(199)	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized, Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for theTreatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the He.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003011-38	Nicht E2
(200)	2015-003120-31	Phase 2 Study Comparing Pembrolizumab with Intermittent/Short-term Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in patients harboring the BRAFV600 mutation (IMPemBra). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31	Nicht E1
(201)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15	Nicht E1
(202)	2015-004398-33	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	Nicht E6
(203)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004991-31	Nicht E1
(204)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(205)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38	Nicht E1
(206)	2016-000588-17	A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17	Nicht E1
(207)	2016-000916-14	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14	Nicht E1
(208)	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001331-12	Nicht E3
(209)	2016-001569-97	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001569-97	Nicht E1
(210)	2016-002062-31	A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002062-31	Nicht E1
(211)	2016-002076-28	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28	Nicht E1
(212)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(213)	2016-002260-14	Secured access to pembrolizumab for adult patients with selected rare cancer types.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002260-14	Nicht E6
(214)	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002312-41	Nicht E1
(215)	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32	Nicht E1
(216)	2016-002736-33	CHEMOIMMUNE - A Phase II study evaluating an anti-PD1 monoclonal antibody (pembrolizumab) in lymphopenic metastatic breast cancer patients treated with metronomic cyclophosphamide. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002736-33	Nicht E1
(217)	2016-002831-14	A Phase ½, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002831-14	Nicht E6
(218)	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11	Nicht E1
(219)	2016-003608-30	A Phase II, Multi Center Study of BGB324 in combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated, Locally Advanced and Unresectable or Mestastic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003608-30	Nicht E1
(220)	2016-003609-32	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(221)	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003934-25	Nicht E2
(222)	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20	Nicht E1
(223)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E6
(224)	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32	Nicht E1
(225)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E6
(226)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18	Nicht E1
(227)	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(228)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47	Nicht E2
(229)	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht E2
(230)	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37	Nicht E1
(231)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E2
(232)	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26	Nicht E1
(233)	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37	Nicht E1
(234)	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19	Nicht E1
(235)	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(236)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	Nicht E1
(237)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Nicht E1
(238)	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Ad.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001139-38	Nicht E1
(239)	2017-001319-36	A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After,.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	Nicht E1
(240)	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001338-24	Nicht E1
(241)	2017-001741-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LIN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27	Nicht E2
(242)	2017-001810-27	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Pl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(243)	2017-001841-28	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Ce.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28	Nicht E1
(244)	2017-001915-35	GLUCOCORTICOID HIGH-DOSE VS. REPLACEMENT IN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ASSOCIATED HYPOPHYSITIS: AN OPEN, RANDOMIZED PILOT STUDY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001915-35	Nicht E1
(245)	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002122-20	Nicht E3
(246)	2017-002259-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat vs Standard of Care (Sunitinib or Pazopanib) as First-Line Treatment for Locally .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002259-26	Nicht E1
(247)	2017-002300-27	Phase 1b/II Trial of Checkpoint Inhibitor (Pembrolizumab an Anti PD-1 Antibody) Plus Standard IMRT in HPV Induced Stage III Squamous Cell Carcinoma of Anus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002300-27	Nicht E1
(248)	2017-002310-31	Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epacadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002310-31	Nicht E1
(249)	2017-002311-34	A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epacadostat (INCB024360) or Placebo in Participants with Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-6.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002311-34	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(250)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E2
(251)	2017-002546-74	Postoperative adjuvant radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin © versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); multicenter randomized.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002546-74	Nicht E1
(252)	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26	Nicht E1
(253)	2017-002932-18	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002932-18	Nicht E1
(254)	2017-003134-85	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85	Nicht E1
(255)	2017-003634-93	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93	Nicht E1
(256)	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39	Nicht E1
(257)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(258)	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35	Nicht E1
(259)	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34	Nicht E1
(260)	2017-005142-29	PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VAried tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29	Nicht E1
(261)	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28	Nicht E1
(262)	2018-000789-13	A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Cemiplimab Versus the Combination of Cemiplimab With ISA101b in the Treatment of Subjects With HPV16-Positive Platin-Resistant Oroph.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000789-13	Nicht E2
(263)	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	Nicht E1
(264)	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29	Nicht E1
(265)	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(266)	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32	Nicht E1
(267)	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Nicht E2
(268)	2018-001973-25	A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First- Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25	Nicht E1
(269)	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76	Nicht E1
(270)	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurren.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25	Nicht E2
(271)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10	Nicht E1
(272)	2018-002520-16	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002520-16	Nicht E1
(273)	2018-002556-32	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002556-32	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(274)	2018-002598-22	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22	Nicht E1
(275)	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Ver.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26	Nicht E1
(276)	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	Nicht E1
(277)	2018-003734-32	A Phase 1b/2 Study of BXCL701, a Small Molecule Inhibitor of Dipeptidyl Peptidases (DPP), Administered in Combination with the Anti-Programmed Cell Death 1 (PD 1) Monoclonal Antibody Pembrolizumab .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003734-32	Nicht E1
(278)	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E1
(279)	2018-003752-21	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21	Nicht E1
(280)	2018-003791-12	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously trea.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(281)	2018-003794-98	A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98	Nicht E1
(282)	2018-003824-35	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as Firs.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35	Nicht E1
(283)	2018-003959-37	Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003959-37	Nicht E3
(284)	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	Nicht E1
(285)	2018-004117-40	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004117-40	Nicht E1
(286)	2018-004118-16	A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castrationresistant Prostate Cancer (mCRPC.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004118-16	Nicht E1
(287)	2018-004720-11	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Tr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	Nicht E1
(288)	2018-004721-88	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(289)	2018-004843-22	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Part.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22	Nicht E1
ICTRP			
(290)	EUCTR2014-001749-26-IE	Ph 3 Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) vs Standard Treatment in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001749-26-IE	Nicht E2
(291)	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	Nicht E2
(292)	EUCTR2015-002325-18-AT	Immunomodulation of pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of r/m SCCHN after platinum failure. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002325-18-AT	Nicht E6
(293)	EUCTR2015-002901-12-DE	Study of Lenalidomide and Dexamethasone with or without Pembrolizumab in newly diagnosed and treatment-naïve Multiple Myeloma.7. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002901-12-DE	Nicht E1
(294)	EUCTR2015-003011-38-GB	Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003011-38-GB	Nicht E2
(295)	EUCTR2016-000229-38-DE	Phase III study of carboplatin and paclitaxel or nano particle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) with or without pembrolizumab in first line metastatic squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE	Nicht E1
(296)	EUCTR2016-001331-12-DE	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001331-12-DE	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(297)	EUCTR2016-003934-25-DE	Pembrolizumab or placebo in combination with chemoradiation (CRT) in subjects with locally advanced HNSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003934-25-DE	Nicht E2
(298)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004461-47-DE	Nicht E2
(299)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E2
(300)	EUCTR2017-000594-37-ES	A Phase II, Open-Labeled, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000594-37-ES	Nicht E1
(301)	EUCTR2017-000594-37-DE	A Phase II, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000594-37-DE	Nicht E1
(302)	EUCTR2017-000958-19-DE	First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-DE	Nicht E1
(303)	EUCTR2017-001139-38-HU	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-HU	Nicht E1
(304)	EUCTR2017-001139-38-PT	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-PT	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(305)	EUCTR2017-001139-38-BE	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-BE	Nicht E1
(306)	EUCTR2017-001139-38-DE	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-DE	Nicht E1
(307)	EUCTR2017-001338-24-PT	Pembrolizumab plus epacadostat, pembrolizumab monotherapy, and the EXTREME regimen as first line treatment for R/M HNSCC (KEYNOTE-669/ECHO-304). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001338-24-PT	Nicht E1
(308)	EUCTR2017-001338-24-DE	Pembrolizumab plus epacadostat, pembrolizumab monotherapy, and the EXTREME regimen as first line treatment for R/M HNSCC (KEYNOTE-669/ECHO-304). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001338-24-DE	Nicht E1
(309)	EUCTR2017-002122-20-DE	Pembrolizumab and radiotherapy in therapy of metastatic head and neck cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002122-20-DE	Nicht E2
(310)	EUCTR2017-002546-74-DE	Postoperative radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin © versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002546-74-DE	Nicht E1
(311)	ChiCTR1900024298	Open randomized clinical study of Pembrolizumab combination with albumin-bound taxol and cisplatin in the treatment of advanced relapsed metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024298	Nicht E1
(312)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(313)	NCT02013154	A Study of DKN-01 in Combination With Paclitaxel or Pembrolizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013154	Nicht E1
(314)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
(315)	NCT02255097	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Treatment With Platinum-based and Cetuximab Therapy (MK-3475-055/KEYNOTE-055). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02255097	Nicht E2
(316)	NCT02289209	Reirradiation With Pembrolizumab in Locoregional Inoperable Recurrence or Second Primary Squamous Cell CA of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289209	Nicht E6
(317)	NCT02296684	Immunotherapy With MK-3475 in Surgically Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296684	Nicht E6
(318)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771	Nicht E6
(319)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E2
(320)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E2
(321)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E2
(322)	NCT02454179	Study of the Combination of Acalabrutinib (ACP-196) and Pembrolizumab in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454179	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(323)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E2
(324)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153	Nicht E1
(325)	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. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521870	Nicht E2
(326)	NCT02538510	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Recurrent Squamous Cell Head and Neck Cancer or Salivary Gland Cancer That Is Metastatic and/or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02538510	Nicht E2
(327)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E2
(328)	NCT02586207	Pembrolizumab in Combination With CRT for LA-SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586207	Nicht E2
(329)	NCT02609503	Pembrolizumab + Radiation for Locally Adv SCC of the Head and Neck (SCCHN) Not Eligible Cisplatin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02609503	Nicht E6
(330)	NCT02611960	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Platinum Pre-treated Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer (MK-3475-122/KEYNOTE-122). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611960	Nicht E2
(331)	NCT02626000	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab for Recurrent Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (MASTERKEY232 / KEYNOTE-137). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626000	Nicht E2
(332)	NCT02641093	Phase II Trial of Adjuvant Cisplatin and Radiation With Pembrolizumab in Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641093	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(333)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369	Nicht E6
(334)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
(335)	NCT02707588	Tolerance and Efficacy of Pembrolizumab or Cetuximab Combined With RT in Patients With Locally Advanced HNSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707588	Nicht E2
(336)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396	Nicht E1
(337)	NCT02718820	Pembrolizumab Plus Docetaxel for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718820	Nicht E2
(338)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732	Nicht E6
(339)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748564	Nicht E1
(340)	NCT02759575	A Study of Chemoradiation Plus Pembrolizumab for Locally Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759575	Nicht E2
(341)	NCT02769520	Efficacy Study of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769520	Nicht E6
(342)	NCT02775812	Cisplatin, Intensity-Modulated Radiation Therapy, and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775812	Nicht E2
(343)	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777385	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(344)	NCT02819752	PEmbrolizumab Combined With Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819752	Nicht E2
(345)	NCT02830594	Pembrolizumab and Palliative Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Esophagus, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02830594	Nicht E1
(346)	NCT02837042	Trial of Pembrolizumab for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02837042	Nicht E1
(347)	NCT02842125	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02842125	Nicht E2
(348)	NCT02844075	A Phase II Trial of Preoperative Chemoradiotherapy and MK-3475 for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02844075	Nicht E1
(349)	NCT02882282	Study of Pembrolizumab (MK-3475) for High Risk Oral Intra-Epithelial Neoplasias. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882282	Nicht E1
(350)	NCT02883556	Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883556	Nicht E6
(351)	NCT02892201	Pembrolizumab in HNSCC With Residual Disease After Radiation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02892201	Nicht E6
(352)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914	Nicht E2
(353)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E6
(354)	NCT02955290	CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955290	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(355)	NCT02964559	Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964559	Nicht E1
(356)	NCT02971956	Pembrolizumab in Refractory Advanced Esophageal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971956	Nicht E1
(357)	NCT03040999	Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03040999	Nicht E2
(358)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618	Nicht E2
(359)	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057613	Nicht E2
(360)	NCT03063632	Pembrolizumab and Interferon Gamma-1b in Treating Patients With Stage IB-IVB Relapsed or Refractory Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063632	Nicht E1
(361)	NCT03082534	Pembrolizumab Combined With Cetuximab for Treatment of Recurrent/Metastatic Head & Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082534	Nicht E2
(362)	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914	Nicht E2
(363)	NCT03107962	Treatment of Relapsed or Refractory Natural Killer/T Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107962	Nicht E1
(364)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157089	Nicht E1
(365)	NCT03193931	Study Comparing Pembrolizumab With Methotrexate in Elderly, Frail or Cisplatin-ineligible Patients With Head and Neck Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193931	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(366)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E2
(367)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E2
(368)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E2
(369)	NCT03238638	A Study of Epacadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03238638	Nicht E2
(370)	NCT03245489	Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245489	Nicht E2
(371)	NCT03246685	Phase 2 Study of Imprime PGG & Pembrolizumab in Subjects With Adv SCCHN Who Failed Pembro Monotherapy or Experiencing SD. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246685	Nicht E2
(372)	NCT03284424	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) or Locally Advanced Unresectable cSCC (MK-3475-629/KEYNOTE-629). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284424	Nicht E1
(373)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334	Nicht E2
(374)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313206	Nicht E6
(375)	NCT03322267	Adjuvant Pembrolizumab for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322267	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(376)	NCT03325465	Neoadjuvant Pembrolizumab + Epacadostat Prior to Curative Surgical Care for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325465	Nicht E2
(377)	NCT03358472	Pembrolizumab Plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358472	Nicht E1
(378)	NCT03360890	Pembrolizumab With Chemotherapy for Poorly Chemo-responsive Thyroid and Salivary Gland Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360890	Nicht E1
(379)	NCT03383094	Chemoradiation vs Immunotherapy and Radiation for Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03383094	Nicht E2
(380)	NCT03386357	Radiotherapy With Pembrolizumab in Metastatic HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386357	Nicht E2
(381)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435952	Nicht E2
(382)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
(383)	NCT03463161	Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With Head and Neck Cancer That Have Failed Prior Immunotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463161	Nicht E2
(384)	NCT03468218	Pembrolizumab & Cabozantinib in Patients With Head and Neck Squamous Cell Cancer Who Have Failed Platinum Based Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03468218	Nicht E2
(385)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E2
(386)	NCT03480672	Postoperative aRCH With Cisplatin Versus aRCH With Cisplatin and Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03480672	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(387)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E2
(388)	NCT03544099	Pembrolizumab for Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Detectable Plasma Epstein-Barr Virus DNA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03544099	Nicht E2
(389)	NCT03546582	SBRT +/- Pembrolizumab in Patients With Local-Regionally Recurrent or Second Primary Head and Neck Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546582	Nicht E2
(390)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E2
(391)	NCT03592407	Epacadostat and Pembrolizumab Before Surgery in Treating Participants With Stage II-III Esophageal or Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03592407	Nicht E1
(392)	NCT03593226	Study to Evaluate Safety & Tolerability of AGI-134 in Solid Tumour. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03593226	Nicht E2
(393)	NCT03603223	Pembrolizumab in Treating Participants With Leukoplakia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603223	Nicht E6
(394)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323	Nicht E2
(395)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	Nicht E6
(396)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht E2
(397)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNß-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HNSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(398)	NCT03650764	Ramucirumab + Pembrolizumab in Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03650764	Nicht E2
(399)	NCT03684785	Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785	Nicht E2
(400)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	Nicht E2
(401)	NCT03695510	Afatinib and Pembrolizumab for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ALPHA Study). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695510	Nicht E2
(402)	NCT03727061	Porfimer Sodium Interstitial Photodynamic Therapy With or Without Standard of Care Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03727061	Nicht E2
(403)	NCT03728972	Study of Pembrolizumab in Patients With Early-Stage NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03728972	Nicht E1
(404)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290	Nicht E2
(405)	NCT03765918	Study of Pembrolizumab Given Prior to Surgery and in Combination With Radiotherapy Given Post-surgery for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-689). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765918	Nicht E2
(406)	NCT03769467	Tabelecleucel in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Epstein-Barr Virus-associated Nasopharyngeal Carcinoma (EBV+ NPC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769467	Nicht E2
(407)	NCT03771820	Combination Therapy With NC-6004 and Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Subjects Who Have Failed Platinum Regimen. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03771820	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(408)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773744	Nicht E1
(409)	NCT03789097	Vaccination With Flt3L, Radiation, and Poly-ICLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03789097	Nicht E2
(410)	NCT03792347	Combination of Pembrolizumab With Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03792347	Nicht E1
(411)	NCT03813394	Bevacizumab and Pembrolizumab Combination in EBER-ISH Positive NPC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03813394	Nicht E2
(412)	NCT03813836	Phase II Trial of Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic HNSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03813836	Nicht E6
(413)	NCT03823131	Tavokinogene Telseplasmid With Electroporation, Pembrolizumab, and Epacadostat in Treating Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03823131	Nicht E2
(414)	NCT03833167	Pembrolizumab Versus Placebo Following Surgery and Radiation in Participants With Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833167	Nicht E1
(415)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E2
(416)	NCT03847519	Study of ADXS-503 With or Without Pembro in Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03847519	Nicht E1
(417)	NCT03849469	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2
(418)	NCT03899805	A Phase II Study of Eribulin and Pembrolizumab in Soft Tissue Sarcomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899805	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(419)	NCT03899857	Pembrolizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899857	Nicht E1
(420)	NCT03942653	Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Pembrolizumab for Advanced Stage Androgen Receptor-positive Salivary Gland Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03942653	Nicht E1
(421)	NCT03976362	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Maintenance Olaparib in First-line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC, MK-7339-008/KEYLYNK-008). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976362	Nicht E1
(422)	NCT03993353	Tadalafil and Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03993353	Nicht E2
(423)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744	Nicht E2
(424)	NCT04030455	Cisplatin, Docetaxel, and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage II-III Laryngeal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04030455	Nicht E2
(425)	NCT04034225	Addition of SNS-301 to Ongoing Checkpoint Inhibitor Treatment in Metastatic/Recurrent SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04034225	Nicht E2
(426)	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099277	Nicht E2
PharmNet.Bund			
(427)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(428)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(429)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(430)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(431)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(432)	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(433)	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(434)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(435)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(436)	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) - Phase-II-Studie zu MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit einem rezidivierten oder therapierefraktären klassischen Hodgkin-Lymphom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(437)	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(438)	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(439)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer - Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von CC-486 (orales Azacitidin) in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Pembrolizumab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem nichtkleinzelligen Lungenkrebs.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(440)	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(441)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(442)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(443)	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(444)	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician‘s Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-119). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(445)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie durch Pembrolizumab nach einer platinbasierten Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierten, nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(446)	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(447)	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(448)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(449)	2015-002406-37	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(450)	2015-002427-26	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third-Line Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE -180). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(451)	2015-002509-13	A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(452)	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians‘ Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus that have Progressed after First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(453)	2015-002901-12	A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185). - Phase-III-Studie zu Lenalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason mit oder ohne Pembrolizumab (MK-3475) beim neu diagnostizierten und nicht vorbehandelten multiplen Myelom (KEYNOTE 185). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(454)	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for theTreatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(455)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(456)	2015-003338-29	A Phase II, Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Monotherapy in Subjects with Advanced Recurrent Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(457)	2015-003644-40	Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(458)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(459)	2015-004566-28	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-224). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(460)	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(461)	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(462)	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(463)	2015-005731-41	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(464)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(465)	2016-000588-17	A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(466)	2016-000589-47	A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(467)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(468)	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(469)	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355) - Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zu Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapie im Vergleich mit Placebo plus Chemotherapie beim nicht vorbehandelten lokal rezidivierten inoperablen oder metastasierten dreifach negativen Mammakarzinom (KEYNOTE-355). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(470)	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(471)	2016-003102-14	A PHASE II ONE-ARM OPEN-LABEL NEOADJUVANT STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER - Eine offene, einarmige, neoadjuvante Phase II-Studie mit Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel, gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Epirubicin und Cyclophosphamid zur Behandlung von Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(472)	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(473)	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-412). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(474)	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(475)	2016-004309-15	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(476)	2016-004351-75	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(477)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS >= 50%) (KEYNOTE-598). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(478)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(479)	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(480)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(481)	2016-004740-11	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(482)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer - Neoadjuvante anti-PD-1 Immuntherapie bei operablem nichtkleinzelligenLungenkrebs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(483)	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(484)	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(485)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(486)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(487)	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(488)	2017-001292-23	A Multi-Center, Open-Label Phase 1b/2 Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined with Pembrolizumab in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma who have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(489)	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(490)	2017-001810-27	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(491)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(492)	2017-001841-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(493)	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(494)	2017-002259-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat vs Standard of Care (Sunitinib or Pazopanib) as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-679/ECHO-302). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(495)	2017-002289-35	Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients with Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(496)	2017-002310-31	Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epacadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who have Failed a First-Line Platinum-containing Chemotherapy Regimen for Advanced/Metastatic Disease (KEYNOTE-698/ECHO-303). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(497)	2017-002454-36	A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma - Ein randomisierter Phase-3-Vergleich von IMO-2125 mit Ipilimumab gegenüber Ipilimumab allein bei Patienten mit Anti-PD-1-refraktärem Melanom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(498)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of headand neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(499)	2017-002546-74	Postoperative adjuvant radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin © versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); multicenter randomized Phase II study within the German interdisciplinary study group of German Cancer Society (IAG KHT); Pembro-Adjuvant-highRisk. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(500)	2017-004110-25	MRD-guided treatment with pembrolizumab and azacitidine in NPM1mut AML patients with an imminent hematological relapse. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(501)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(502)	2017-004417-42	A Multicenter, Open label, Phase III Extension Trial to Study the Long-term Safety and Efficacy in Participants with Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab Trial.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(503)	2017-004869-27	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (KEYNOTE-756). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(504)	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(505)	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(506)	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: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(507)	2018-000714-37	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination withPlatinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(508)	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(509)	2018-001381-42	IMMULAB - A phase II trial of immunotherapy with pembrolizumab in combination with local ablation for patients with early stage hepatocellular carcinoma (HCC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(510)	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(511)	2018-001461-16	A Phase 1/Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Hematologic Malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(512)	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(513)	2018-001923-38	Phase ½ Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(514)	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (LA cSCC) (KEYNOTE-630). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(515)	2018-002520-16	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in Participants with Advanced Melanoma (LEAP-003). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
(516)	2018-002816-29	A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 4). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(517)	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib in First-line Therapy of Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma (LEAP-002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(518)	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(519)	2018-003808-39	A Phase 3, Randomized Double Blind Study to Evaluate Peri-operative Pembrolizumab (MK-3475) + Neoadjuvant Chemotherapy versus Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-Eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-866). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(520)	2018-003824-35	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.10.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
E1: Patientenpopulation; E2: Prüfintervention; E3: Vergleichsintervention; E6: Studientyp			

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 4-128 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-128 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 048

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel** für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab als Monotherapie bzw. Pembrolizumab + Chemotherapie[b] im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie[b] zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region ist: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: Vergleich des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung [erhoben durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review (BICR)-Komitee nach RECIST 1.1] von Patienten, die mit Pembrolizumab als Monotherapie bzw. Pembrolizumab + Chemotherapie[b] behandelt werden, gegenüber den Patienten, die mit Cetuximab + Chemotherapie[b] behandelt werden. Hypothese: Die Therapie mit Pembrolizumab bzw. Pembrolizumab + Chemotherapie[b] verlängert das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Gesamtstudienpopulation bzw. der Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 20 bzw.PD-L1 CPS ≥ 1) im Vergleich zur Therapie mit Cetuximab + Chemotherapie[b] • Gesamtüberleben: Vergleich des Endpunkts Gesamtüberleben von Patienten, die mit Pembrolizumab als Monotherapie bzw. Pembrolizumab + Chemotherapie[b] behandelt werden, gegenüber den Patienten, die mit Cetuximab + Chemotherapie[b] behandelt werden. Hypothese: Die Therapie mit Pembrolizumab bzw. Pembrolizumab + Chemotherapie[b] verlängert das Gesamtüberleben der Gesamtstudienpopulation bzw. der Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 20 bzw. PD-L1 CPS ≥ 1) im Vergleich zur Therapie mit Cetuximab + Chemotherapie[b] bzw. ist eine Therapie mit Pembrolizumab bzw. Pembrolizumab + Chemotherapie[b] der Therapie mit Cetuximab + Chemotherapie[b] nicht unterlegen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie bzw. Pembrolizumab + Chemotherapie[b] im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie[b] zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region ist: • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bzw. Pembrolizumab + Chemotherapie[b] • Beurteilung des Anteils an Patienten, die nach sechs und nach 12 Monaten kein Fortschreiten der Krebserkrankung erleiden • Beurteilung der objektiven Ansprechrate • Beurteilung der Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn • Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Schmerzen und der Schluckbeschwerden **Explorative Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab als Monotherapie oder Pembrolizumab + Chemotherapie[b] im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie[b] zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region sind: • Beurteilung der Dauer des Ansprechens • Beurteilung der objektiven Ansprechrate, der Dauer des Ansprechens und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach irRECIST-Kriterien • Beurteilung der Veränderung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn • Charakterisierung des Nutzens für den Patienten mittels EQ-5D • Beurteilung der Veränderung des Verbrauchs an opioiden Analgetika im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn, basierend auf Berichten zu Begleitmedikationen, ergänzt durch ein Schmerzmittel-Tagebuch • Untersuchung der Beziehung zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab und prädiktiven Biomarkern (z. B. PD-L1, Genvarianten, im Serum gelöstes PD-L1) mit archiviertem Tumorgewebe und Blutproben • Untersuchung der Beziehung zwischen Genvarianten und dem Ansprechen auf die Behandlung(en). Varianten im gesamten Genom werden hinsichtlich ihrer Verbindung zu den in der Studie erhobenen klinischen Daten analysiert.
Methoden		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, offene, Phase III-Studie Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region wurden zur Erstlinienbehandlung 1:1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: • Pembrolizumab • Pembrolizumab + Chemotherapie[b] • Cetuximab + Chemotherapie[b] (Kontrollarm)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01 am 26. Juni 2015** Erhöhung der Fallzahl von 750 auf 780 Patienten, inklusive der ersten 600 Patienten mit PD-L1-Expression und der übrigen 180 Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %-Expression; Aufnahme einer Hypothese zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, die mit Pembrolizumab + Chemotherapie[b] behandelt werden im Vergleich zu Patienten, die mit Cetuximab + Chemotherapie[b] behandelt werden; Aufnahme von Zielen und Hypothesen zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben von Patienten mit jeglicher positiven PD-L1-Expression. **Amendment 02 am 12. März 2015 (Länderspezifisch für Schweden)** Auf Forderung der schwedischen Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel (MPA) hin wurde ein Abschnitt zum Nutzen/Risiko-Verhältnis eingefügt; der Abschnitt zur Empfängnisverhütung wurde auf Forderung der MPA an die Empfehlungen der Clinical Trial Faciliation Group angepasst. **Amendment 03 am 31. März 2015 (Länderspezifisch für Norwegen)** Auf Forderung der MPA wurde der Abschnitt zum Nutzen/Risiko-Verhältnis angepasst; der Abschnitt zur Empfängnisverhütung wurde auf Forderung der norwegischen Zulassungs- und Aufsichtsbehörde an die Empfehlungen der Clinical Trial Faciliation Group angepasst. **Amendment 04 am 06. August 2015 (Länderspezifisch für Norwegen und Schweden)** Auf Forderung der norwegischen und schwedischen Gesundheitsbehörden hin wurden zusätzliche Informationen zum Nutzen/Risiko-Verhältnis eingefügt, um den Prüfärzten bei der Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses in dieser Studie zu helfen. **Amendment 05 am 05. August 2015** Erhöhung der Fallzahl von 780 auf 825 Patienten; Gesamtüberleben wurde zum primären Ziel und zur Hypothese hinzugefügt; die Beschreibung der nach Biomarker ausgewählten Population wurde aktualisiert; der statistische Analyseplan (SAP) wurde zudem aktualisiert: Das Gesamtüberleben wurde von einem sekundären Endpunkt zu

		einem primären; Aktualisierung der Definition der PD-L1-stark positiven und positiven Subpopulationen (TPS) zu PD-L1 CPS ≥ 20, PD-L1 CPS ≥ 10 und PD-L1 CPS ≥ 1; Aktualisierung der Analysepopulation, statistischer Methoden, der Kalkulation der Power und Stichprobengröße, der Strategie zum Umgang mit multipler Testung, des Interimanalyseplans und der Subgruppenanalysen. **Amendment 06 am 16. August 2016 (Länderspezifisch für Norwegen und Schweden)** Aktualisierung der Fallzahl von 780 auf 825 Patienten; Gesamtüberleben wurde zur primären Fragestellung und Hypothese hinzugefügt; die Beschreibung der nach Biomarker ausgewählten Population wurde aktualisiert; der SAP wurde zudem aktualisiert: Gesamtüberleben wurde von einem sekundären Endpunkt zu einem primären; Aktualisierung der Definition der PD-L1-stark positiven und positiven Subpopulationen (TPS) zu PD-L1 CPS ≥ 20, PD-L1 CPS ≥ 10 und PD-L1 CPS ≥ 1; Aktualisierung der Analysepopulation, statistischer Methoden, der Kalkulation der Power und Stichprobengröße, der Strategie zum Umgang mit multipler Testung, des Interimanalyseplans und der Subgruppenanalysen. **Amendment 07 am 17. März 2017** PD-L1 CPS ≥ 10 wurde aus dem Analyseplan entfernt; nur die Schwellenwerte PD-L1 CPS ≥ 20 und PD-L1 CPS ≥ 1 werden analysiert. Folglich wurden alle Referenzen auf PD-L1 CPS ≥ 10 entfernt; die Nummerierung der Hypothesen wurde entsprechend angepasst. **Amendment 08 am 24. August 2017** Erhöhung des Follow-up Zeitraumes zur Interimsanalyse und zur finalen Analyse um drei Monate; Aktualisierung des Zeitpunktes der Analysen. Berechnungen der Power und der Analyseplan wurden entsprechend aktualisiert (erwarteter Zeitpunkt, benötigte Anzahl an Ereignissen und Randbedingungen). **Amendment 09 am 09. November 2017** Aktualisierung der Tabelle mit Dosisanpassungen von Pembrolizumab inklusive der Ergänzung um Anweisungen für den Umgang mit Myokarditis (basierend auf Rückmeldungen der Gesundheitsbehörden); Ergänzung der Hypothese der Überlegenheit in der Biomarker-positiven Subpopulation für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben von Patienten, die mit Pembrolizumab + Chemotherapie[b] behandelt werden im Vergleich zu Patienten, die Cetuximab + Chemotherapie[b] erhalten; Verlängerung des Follow-up Zeitraumes um drei Monate für die zweite Interimsanalyse und die finale Analyse; entsprechende Aktualisierung der Berechnung der Power und des Analyseplans; Verschiebung der Dauer des Ansprechens zu den explorativen Endpunkten; Ergänzung der Hypothesen zum Gesamtüberleben und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Patienten in der Biomarker-positiven Subpopulation, die Pembrolizumab + Chemotherapie[b] erhalten; entsprechende Aktualisierung der Strategie zum Umgang mit multipler Testung; Ergänzung, um die Erhebung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Überlebensstatus der Patienten in allen Phasen der Studie, zu vom Sponsor definierten Zeitpunkten, zu erlauben. **Amendment 10 am 11. Januar 2019** Die Angabe der Anzahl an erforderlichen Ereignissen für die Analyse wurde durch die Angabe der Anzahl an erwarteten Ereignissen ersetzt. Erwähnungen von „ereignisgesteuerten“ („event-driven“) Analysen wurden entfernt. Die jeweiligen Textpassagen wurden umgeschrieben um den Zeitpunkt der finalen Analyse unter Berücksichtigung eines Szenarios zu beschreiben, in dem die Anzahl an Todesereignissen für die H_1-Hypothese langsamer ansteigt als erwartet. Dies diente der Vorbeugung einer unangemessenen Studienlaufzeit bis zum Zeitpunkt der finalen Analysen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen die Patienten folgende Kriterien erfüllen: 1. Vorliegen eines histologisch oder zytologisch bestätigtem rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region, das durch lokale Therapien nicht kurativ behandelt werden kann. − Studienteilnehmer sollten zuvor keine systemische Therapie im rezidivierenden oder metastasierenden Stadium erhalten haben. Eine systemische Therapie, die mehr als sechs Monate vor Einwilligung in die Studie als Teil einer Kombinationstherapie für das lokal fortgeschrittene Stadium abgeschlossen wurde, war erlaubt. − Der Primärtumor befindet sich im Oropharynx, der Mundhöhle, dem Hypopharynx oder dem Larynx − Der Primärtumor darf nicht im Nasopharynx liegen (ungeachtet der Histologie). 2. Bereitschaft und Fähigkeit eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studie zu unterschreiben. Der Teilnehmer kann zudem seine Einwilligung für zukünftige biomedizinische Untersuchungen geben. Der Patient kann auch an der Hauptstudie teilnehmen ohne an zukünftigen biomedizinischen Untersuchungen teilnehmen zu müssen. 3. Alter von ≥ 18 Jahren am Tag der Einwilligungserklärung 4. Vorliegen einer nach RECIST 1.1 messbaren Erkrankung. Tumorläsionen in zuvor bestrahlten Bereichen werden als messbar gewertet, wenn eine Progression dieser Läsionen festgestellt wird. 5. ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. 6. Nachweis adäquater Organfunktion (alle Laboruntersuchungen sollten zehn Tage vor Behandlungsbeginn durchgeführt worden sein): − Absolute Neutrophilenzahl: ≥ 1,500/µL − Blutplättchen: ≥ 100,000/µL − Hämoglobin: ≥ 9 g/dL oder ≥ 5,6 mmol/L

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Kreatinin ODER messbare oder berechnete Kreatinin-Clearance [die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kann anstelle des Kreatinin-Wertes oder der Kreatinin-Clearance verwendet werden]: ≤ 1,5 x des oberen Wertes des Normalbereiches (ULN) ODER ≥ 60 mL/min für Patienten mit Kreatininspiegel > 1,5 x ULN – Gesamt-Bilirubin: ≤ 1,5 x ULN ODER direktes Bilirubin ≤ ULN für Patienten mit einem Gesamt-Bilirubinspiegel > 1,5 x ULN – Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): ≤ 2.5 x ULN ODER ≤ 5 x ULN für Patienten mit Lebermetastasen. – International Normalized Ratio oder Prothrombinzeit: ≤ 1,5 x ULN, ausgenommen Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzien erhalten; hier sollte während des geplanten Behandlungszeitraums mit Antikoagulanzien die Prothrombinzeit oder die partielle Thromboplastinzeit in einem Bereich liegen, in dem therapiert werden kann. – Aktivierte partielle Thromboplastinzeit: ≤ 1,5 x ULN, ausgenommen Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzien erhalten; hier soll während des geplanten Behandlungszeitraums mit Antikoagulanzien die Prothrombinzeit oder die partielle Thromboplastinzeit in einem Bereich liegen, in dem therapiert werden kann. 7. Bei Oropharynxkarzinom: Untersuchungsergebnisse zum HPV-Status [p16 Immunhistochemie (IHC) mittels CINtec® p16 Histologie-Assay und einem 70 % Cut-off]. Falls der HPV-Status schon zuvor mit dieser Methode erhoben wurde, ist keine erneute Testung erforderlich. Anmerkung: Die Stratifizierung nach HPV-Status erfolgt in der Studie anhand lokaler oder zentraler Testungen des HPV-Status in Patienten mit Oropharynxkarzinomen. Bei Karzinomen im Bereich der Mundhöhle, des Hypopharynx und des Larynx muss der HPV-Status mittels p16-IHC-Testung nicht erfolgen, es ist vereinbart diese als HPV-negativ einzuordnen. 8. Abgabe einer Gewebeprobe aus einer Kern- oder Exzisionsbiopsie für eine PD-L1-Biomarker-Analyse. Sollte das Gewebe für die Untersuchung nicht geeignet sein, ist eine wiederholte Biopsie notwendig. Eine frische Gewebeprobe (innerhalb von 90 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung) wird klar bevorzugt, eine archivierte Probe wird aber akzeptiert. Anmerkung: Für Patienten, von denen keine frische Gewebeprobe entnommen werden kann (z. B. wegen Unzugänglichkeit oder Sicherheitsbedenken), können mit Zustimmung des Sponsors archivierte Proben verwendet werden. Wenn neue Daten vorliegen, die auf eine hohe Konkordanz des PD-L1-Expressionscores zwischen frischen und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		archivierten Proben hinweisen, können archivierte Proben generell akzeptiert werden. 9. Vorliegen eines negativen Bluttests auf Schwangerschaft bei Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Ein Urintest wird akzeptiert, wenn eine Blutprobe nicht angebracht sein sollte. 10. Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter: Bereitschaft, zwei Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden, chirurgische Sterilität oder heterosexuelle Abstinenz während des Verlaufs der Studie und 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Als im gebärfähigen Alter gelten Studienteilnehmerinnen, die nicht chirurgisch sterilisiert wurden oder nicht mehr als ein Jahr keine Menstruation hatten. Anmerkung: Heterosexuelle Abstinenz wird nur als geeignete Methode zur Empfängnisverhütung angesehen, wenn dies die übliche und bevorzugte Methode der Studienteilnehmerin ist. 11. Männliche Studienteilnehmer: Einwilligung eine geeignete Methode der Empfängnisverhütung ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis 180 Tage nach der letzten Dosis anzuwenden. **Ausschlusskriterien** Folgende Kriterien führen zum Ausschluss von Patienten: 1. Vorliegen einer Erkrankung, die für eine lokale Therapie mit kurativer Intention geeignet ist. 2. Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer systemischen Therapie des lokoregionär fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit kurativer Intention. 3. Erhalten einer Strahlentherapie (oder eine andere nicht-systemische Therapie) innerhalb von zwei Wochen vor Randomisierung oder keine vollständige Erholung (d. h. ≤ Grad 1 oder zu Baseline) von unerwünschten Ereignissen bei der vorhergehenden Therapie mit einem anderen Arzneimittel. 4. Aktuelle Teilnahme an einer klinischen Studie eines anderen Arzneimittels oder eines Medizinproduktes, bzw. Einnahme einer anderen Studienmedikation, innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Anmerkung: Die Teilnahme an der Follow up-Phase (keine Studienmedikation) einer vorhergehenden Studie ist möglich. 5. Nach Einschätzung des behandelnden Prüfarztes eine Lebenserwartung unter drei Monaten und/oder schnell fortschreitende Erkrankung (z. B. Blutung des Tumors, unkontrollierbare Tumorschmerzen) 6. Vorliegen einer Immundefizienz oder Erhalten systemischer Therapie mit Steroiden oder anderer Formen immunsuppressiver Therapien innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung mit Kortikosteroiden als Prämedikation zur Vorbeugung allergischer Reaktionen (z. B. bei intravenösem Kontrastmittel) oder als prophylaktische Maßnahme zur Behandlung unerwünschter Ereignisse, die mit den in der Studie eingesetzten Chemotherapeutika einhergehen, ist möglich. Der Einsatz von Kortikosteroiden in physiologischen Dosen kann nach Genehmigung durch den Sponsor erfolgen. 7. Vorliegen einer weiteren diagnostizierten und/oder behandelten Krebserkrankung innerhalb von fünf Jahren vor Randomisierung; ausgenommen folgende Erkrankungen: kurativ behandeltes Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, kurativ resiziertes Zervixkarzinom *in situ*, kurativ resizierter Brustkrebs *in situ.* Weitere Ausnahmen können in Absprache mit dem Sponsor in Erwägung gezogen werden. 8. Kenntnis aktiver Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) und/oder karzinomatöse Meningitis. Anmerkung: Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können an der Studie teilnehmen, wenn ihr Gesundheitszustand stabil ist (ohne Nachweis oder Progress per Bildnachweis für mindestens vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation und ohne Rückkehr jeglicher neurologischer Symptome zum Ausgangswert), keinen Nachweis von neuen oder größer werdenden Hirnmetastasen und ohne Anwendung von Steroiden für mindestens sieben Tage vor der Studienbehandlung. Diese Ausnahme schließt eine karzinomatöse Meningitis nicht mit ein, die unabhängig von der klinischen Stabilität zum Ausschluss führt. 9. Vorliegen einer aktiven Autoimmunerkrankung, die in den letzten zwei Jahren der systemischen Behandlung bedurfte (d. h. Verwendung von krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva). Eine Substitutionstherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Substitutionstherapie für eine Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz, etc.) wird nicht als systemische Therapie betrachtet. 10. Erhalten eines allogenen Gewebe- oder soliden Organtransplantats. 11. Vorgeschichte einer (nicht-infektiösen) Pneumonitis, die eine Behandlung mit Steroiden erforderte oder aktuell vorliegende Pneumonitis. 12. Vorliegen einer aktiven Infektion, die eine systemische Therapie erfodert. 13. Vorgeschichte oder aktuell vorliegender Nachweis jeglicher Erkrankung, Therapie oder Laborabnormität, die das Studienergebnis beeinflussen könnte, die Teilnahme während der kompletten Dauer der Studie beeinträchtigen könnte oder nach Einschätzung des Prüfarztes nicht im Interesse des Patienten ist. 14. Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund von Substanzmissbrauch, die das Mitwirken an der Umsetzung der Studienanforderungen beeinflussen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		15. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die erwarten schwanger zu werden oder Männer, die erwarten Kinder zu zeugen innerhalb der geplanten Studiendauer, begonnen mit dem Screening-Besuch bis 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. 16. Vorausgegangene Therapie mit einem anti-PD-1-, anti-PD-L1- oder anti PD-L2-Wirkstoff oder vorausgegangene Teilnahme an Merck MK-3475-Studien. 17. Vorliegen einer HIV-Infektion (HIV1/2-Antikörper) 18. Vorliegen einer aktiven Hepatitis B- (z. B. HBsAg-reaktiv) oder Hepatitis C-Infektion (z. B. qualitative Detektion von HCV-RNA). 19. Erhalt eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 30 Tagen vor geplantem Studienbeginn.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	228 Studienzentren in 37 Ländern: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Griechenland, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Phillippinen, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Pembrolizumab:** 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen **Pembrolizumab + Chemotherapie[b]:** – 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen – Carboplatin AUC 5 als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für sechs Zyklen *oder* Cisplatin 100 mg/m^2 KOF als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für sechs Zyklen – 5-FU 1.000 mg/m^2 KOF an den Tagen 1-4 als i. v. Dauerinfusion über 24 Stunden; alle drei Wochen für sechs Zyklen. **Cetuximab + Chemotherapie[b]:** – Cetuximab 400 mg/m^2 KOF als Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus als 120-minütige i. v. Infusion, gefolgt von 250 mg/m^2 KOF an den Tagen 1, 8 und 15 als 60-minütige Infusion alle drei Wochen. – Carboplatin AUC 5 als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für sechs Zyklen *oder* Cisplatin 100 mg/m^2 KOF als 60-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für sechs Zyklen – 5-FU 1.000 mg/m^2 KOF an den Tagen 1-4 als i. v. Dauerinfusion über 24 Stunden; alle drei Wochen für sechs Zyklen.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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** • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach RECIST 1.1 (d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt) • Gesamtüberleben (d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache) **Sekundäre Zielkriterien** • Anteil an Patienten, deren Erkrankung nach sechs und 12 Monaten nicht fortgeschritten ist (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bestimmt durch ein BICR nach RECIST 1.1) • Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen sowie die objektive Ansprechrate (bestimmt durch ein BICR nach RECIST 1.1) • Änderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zu Woche 15 im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn • Zeit bis zur Verschlecherung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie der Schmerzen und Schluckbeschwerden (EORTC QLQ-H&N35) • Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Gesamtüberleben wurde zum primären Ziel und der Hypothese hinzugefügt, da dieser Endpunkt als „Goldstandard“ gilt, um die Wirksamkeit einer Therapie zu zeigen. • Ergänzung der Hypothese der Überlegenheit in der Biomarker-positiven Subpopulation für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben von Patienten, die mit Pembrolizumab + Chemotherapie[b] behandelt werden im Vergleich zu Patienten, die Cetuximab + Chemotherapie[b] erhalten; diese Ergänzung erfolgte aufgrund der Ergebnisse für Patienten in der Zweitlinienbehandlung. • Verschiebung des Endpunkts Dauer des Ansprechens zu den explorativen Endpunkten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte Fallzahl beträgt ca. 825 Patienten. Die Prävalenz der PD-L1 positiven Subpopulation wird für PD-L1 CPS ≥ 20 mit 50 % prognostiziert und für PD-L1 CPS ≥ 1 mit 80 %. Die Fallzahlberechnung für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf folgenden Annahmen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von sechs Monaten im Kontrollarm. • Das Hazard Ratio (HR) für die Gesamtstudienpopulation beträgt 0,6, für Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 20 0,58 und für die Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 1 0,59. • Die Rekrutierungsphase beträgt 21 Monate, die Follow-up Phase bei der Interimsanalyse I mindestens 9 Monate und bei der Interimsanalyse II mindestens 17 Monate. • Die jährliche Abbruchrate liegt bei 5 %. Die Fallzahlberechnung für den Endpunkt Gesamtüberleben basiert auf folgenden Annahmen: • Der Endpunkt Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von zehn Monaten im Kontrollarm. • Das Hazard Ratio (HR) für die Gesamtstudienpopulation der Überlegenheitshypothese beträgt 0,7, für die Gesamstudienpopulation der nicht-Unterlegenheitshypothese 0,85, für Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 20 % 0,6 und für die Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 1 % 0,65. • Die Rekrutierungsphase beträgt 21 Monate, die Follow-up Phase mindestens 23 Monate. • Die jährliche Abbruchrate liegt bei 2 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden zwei Interimsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und eine Sicherheitsinterimsanalyse geplant: <u>Interimsanalyse I</u>: • Ca. 30 Monate nach Studienbeginn. • Erwartete Ereigniszahlen: 423 Ereignisse im Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in den Therapiearmen Pembrolizumab + Chemotherapie[b] und Cetuximab + Chemotherapie[b]. <u>Interimsanalyse II</u>: • Ca. 38 Monate nach Studienbeginn. • Erwartete Ereigniszahlen: 421 Todesfälle im Endpunkt Gesamtüberleben in den Therapiearmen Pembrolizumab + Chemotherapie[b] und Cetuximab + Chemotherapie[b]. <u>Sicherheitsanalyse</u>: Sicherheitserhebung, wenn zehn Patienten im Therapiearm Pembrolizumab + Chemotherapie[b] einen Therapiezyklus beendet haben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein vorzeitiger Studienabbruch kann aufgrund von Zwecklosigkeit oder aus Sicherheitsgründen vom Data Monitoring Committee (DMC) gefordert werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interaktives Voice Response System (IVRS)/ Interaktives Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) [HPV-Status bei Patienten mit Oropharynxkarzinom (positiv vs. negativ; Patienten ohne Oropharynxkarzinom werden als negativ gewertet] und PD-L1 Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme der unverblindeten Studie.
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 erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patienten waren nicht verblindet. c) Die Daten der Bildgebung wurden zentral durch unabhängige Radiologen bewertet, die kein Wissen über die Behandlung oder den PD-L1 Status der Patienten hatten. Der PD-L1 Status wurde bis zum Zeitpunkt der geplanten Wirksamkeitsanalyse auf Patientenebene in der Datenbank gegenüber dem Studienteam des Sponsors maskiert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien**

		• Analysepopulation: ITT (Gesamtstudienpopulation; Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 20 und PD-L1 CPS ≥ 1) • Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode • Behandlungsunterschiede werden über einen Log-Rank-Test für die Gesamtstudienpopulation und Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 1 stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung bestimmt. Für Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 20 wird nach ECOG-Leistungsstatus und HPV-Status stratifiziert. • Schätzung des HR und 95%-KI über stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron´s tie handling“-Methode **Sekundäre Zielkriterien** <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach 6/12 Monaten</u> • Analysepopulation: ITT (Gesamtstudienpopulation; Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 20 und PD-L1 CPS ≥ 1) • Kaplan-Meier-Schätzung mit KI <u>Objektive Ansprechrate</u> • Analysepopulation: ITT (Gesamtstudienpopulation; Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 20 und PD-L1 CPS ≥ 1) • Behandlungsunterschiede werden über die stratifizierte Miettinen und Nurminen Methode mit 95%-KI bestimmt. Die Gesamtstudienpopulation und Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 1 werden stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Für Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 20 wird nach ECOG-Leistungsstatus und HPV-Status stratifiziert. **Explorative Zielkriterien** <u>Dauer des Ansprechens</u> • Analysepopulation: ITT (nur Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen) • Zusammenfassende Statistik mittels Kaplan-Meier-Methode <u>Zeit bis zur Verschlecherung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie der Schmerzen und der Schluckbeschwerden (EORTC QLQ-H&N35)</u> • Analysepopulation: PRO-FAS (alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens eine PRO Evaluation durchgeführt haben) • Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode • Schätzung des HR, 95%-KI und p-Wert über stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron´s tie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		handling“-Methode. Stratifizierung nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. <u>Änderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zu Woche 15 im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn</u> • Analysepopulation: PRO-FAS (alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens eine PRO Evaluation durchgeführt haben) • Behandlungsunterschiede werden über ein constrained longitudinal data analysis (cLDA) Modell bestimmt **Sicherheitszielkriterien** <u>Tier 1</u> • Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI und p-Wert • Deskriptive Statistik <u>Tier 2</u> • Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI • Deskriptive Statistik <u>Tier 3</u> • Deskriptive Statistik

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen**
		Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium wurden folgende Subgruppen analysiert:
		• Stratifizierungsfaktoren:
		  o PD-L1 TPS Status (< 50 % vs. ≥ 50 %)
		  o HPV-Status (positiv vs. negativ)
		  o ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
		• PD-L1 CPS Status (< 1 vs. ≥ 1)
		• PD-L1 CPS Status (< 20 vs. ≥ 20)
		• Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
		• Geschlecht (männlich vs. weiblich)
		• Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)
		• Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
		• Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)
		• Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend)
		
		Sensitivitätsanalysen
		Situation | **Sensitivitäts-analyse 1** | **Sensitivitäts-analyse 2**
		Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebs- | Zensiert zum Zeitpunkt der | Zensiert zum Zeitpunkt der letzten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
		behandlung hat noch nicht begonnen	letzten Krankheits-bewertung	Krankheits-bewertung falls immer noch auf Studien-medikation; sonst Progression zum Zeitpunkt des Behandlungs-abbruchs
		Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebs-behandlung hat begonnen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheits-bewertung vor der neuen Antikrebs-behandlung	Progression zum Zeitpunkt der neuen Antikrebs-behandlung
		Keine Progression und kein Tod; ≥ 2 aufeinander-folgende verpasste Krankheits-bewertungen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheits-bewertung vor ≥ 2 aufeinander-folgende verpasste Krankheits-bewertungen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheits-bewertung
		Progression oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 verpassten Krankheits-bewertung	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes
		Progression oder Tod dokumentiert zu jeder Zeit nach ≥ 2 verpassten Krankheits-bewertungen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheits-bewertung vor ≥ 2 aufeinander-folgende verpasste Krankheits-bewertungen	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes
Resultate				
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 59		
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	**Pembrolizumab** a) n = 301 b) n = 300 c) n = 301 **Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** a) n = 281 b) n = 276 c) n = 281		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Cetuximab + Chemotherapie[b] a) n[c] = 300 b) n[c] = 287 c) n[c] = 300
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Pembrolizumab** Studienabbruch (n = 268) Unerwünschtes Ereignis (n = 33) Klinische Progression (n = 27) Komplettes Ansprechen (n = 6) Tod (n = 3) Lost to Follow-up (n = 1) Krankheitsprogression (n = 186) Entscheidung des Prüfarztes (n = 3) Widerruf der Einwilligung (n = 9) **Pembrolizumab + Chemotherapie[b]** Studienabbruch (n = 249) Unerwünschtes Ereignis (n = 44) Klinische Progression (n = 21) Komplettes Ansprechen (n = 9) Tod (n = 2) Einnahme ausgeschlossener Medikation (n = 1) Lost to Follow-up (n = 0) Krankheitsprogression (n = 157) Entscheidung des Prüfarztes (n = 2) Widerruf der Einwilligung (n = 13) **Cetuximab + Chemotherapie[b]** Studienabbruch (n = 277) Unerwünschtes Ereignis (n = 44) Klinische Progression (n = 16) Komplettes Ansprechen (n = 3) Tod (n = 2) Lost to Follow-up (n = 1) Krankheitsprogression (n = 186) Entscheidung des Prüfarztes (n = 7) Widerruf der Einwilligung (n = 18)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 01. April 2015 Studie laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.

a: nach CONSORT 2010.

b: Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU

c: Die Randomisierung in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) wurde am 13. August 2015 unterbrochen. Nach Bewertung der Sicherheitsdaten und der anschließenden Empfehlung durch das externe Data Monitoring Komitee, wurde die Randomisierung am 02. Oktober 2015 fortgesetzt. Alle Patienten die während der Unterbrechungsphase in den Kontrollarm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU randomisiert wurden (n = 22), werden für den Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU und Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU, gemäß dem ITT-Prinzip, ausgeschlossen (siehe Abbildung 3). Da die Unterbrechung und die damit einhergehende Anpassung der ITT-Population nur im Anwendungsgebiet B (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) auftrat, resultiert diese Einschränkung in einer zahlenmäßigen Diskrepanz zwischen der ITT-Population der Kontrollarme von Anwendungsgebiet A (N = 300) und Anwendungsgebiet B (N = 278).		
5-FU: 5-Fluorouracil; µL: Mikroliter; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area Under the Curve; BICR: Blinded Independent Central Review Committee; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; DMC: Data Monitoring Committee; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; g: Gramm; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HBsAg: Heptatitis B-Virus-Antigen; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HPV: Humane Papillomviren; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; irRECIST: Immune Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; ITT: Intention to Treat; i. v.: intravenös; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; mmol: Millimol; MPA: Swedish Medical Products Agency; n: Patienten mit Ereignis; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; PRO: Patient-reported Outcomes; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RNA: Ribonucleic Acid; SAP: Statistischer Analyseplan; TPS: Tumor Proportion Score; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentrales Nervensystem		

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

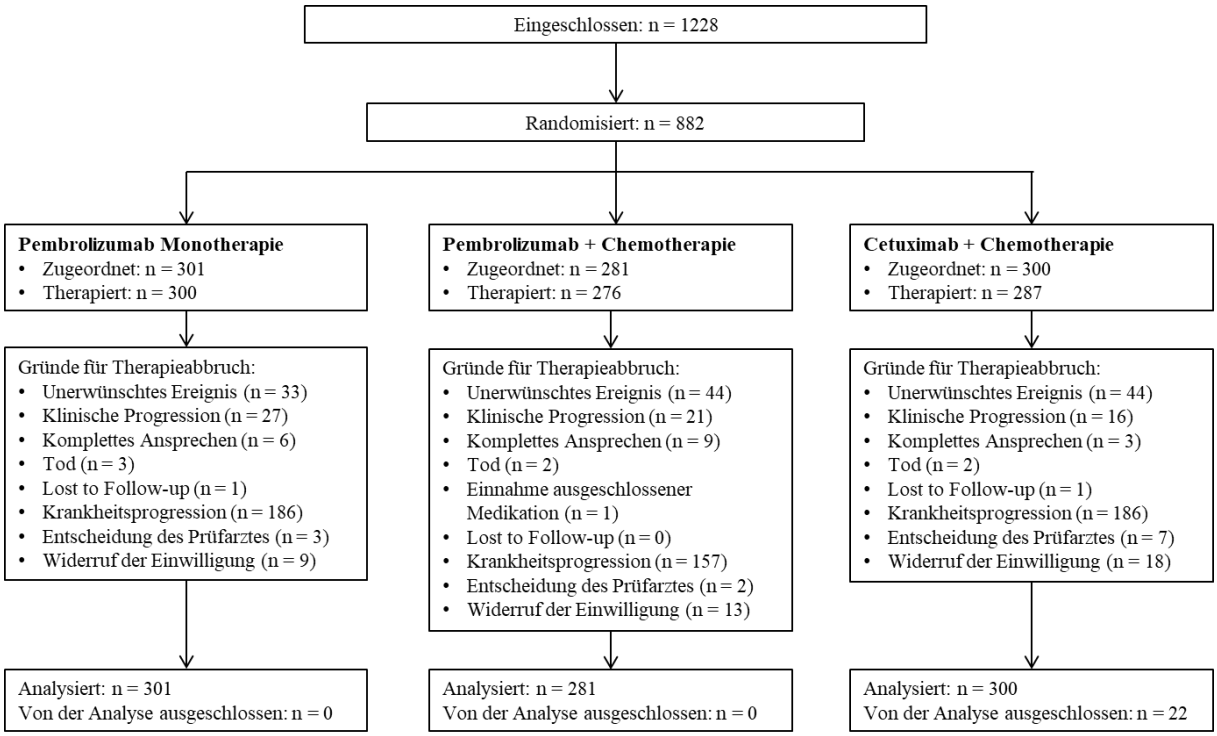


Abbildung 59: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 048

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 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 048

Studie: KEYNOTE 048

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MERCK SHARP & DOHME CORP, Whitehouse Station N, USA. Studienbericht KEYNOTE 048 (MK-3475-48): A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Mestastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Patienten waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Behandelnde Personen waren nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 048 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie warenPatienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 048 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 048 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 048 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand durch den unverblindeten Patienten erfolgte, wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den unverblindeten Patienten erfolgte, wird trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips und dem Nicht-Vorliegen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch eingestuft

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC), Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen“ wurden in der ASaT-Population gemäß ITT-Prinzip durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 048 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Die Endpunkte der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet, die alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU war mit 6,8 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 8,5 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU mit 5,9 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 7,5 Monaten bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,8 Monate im Interventionsarm und 4,9 Monate im Kontrollarm. Somit wurde das Verzerrungspotenzial der Endpunkte der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ als niedrig bewertet.

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: Weitere Ergebnisse

Inhaltsverzeichnis

Anhang 4-G1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D VAS ... 414
Anhang 4-G1.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 ... 414
Anhang 4-G1.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-H&N35 ... 425
Anhang 4-G1.3: Rücklaufquoten des EQ-5D VAS ... 436
Anhang 4-G2: Ergänzende PT für Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) .. 447
Anhang 4-G3: Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) ... 474
Anhang 4-G4: Ergebnisse der Hauptanalysen für die Interimsanalyse II (13. Juni 2018) ... 542
Anhang 4-G4.1: Mortalität – RCT (13. Juni 2018) ... 542
Anhang 4-G4.1.1: Gesamtüberleben – RCT (13. Juni 2018) ... 542
Anhang 4-G4.2: Morbidität – RCT (13. Juni 2018) ... 546
Anhang 4-G4.2.1: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – RCT (13. Juni 2018) .. 546
Anhang 4-G4.2.2: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT (13. Juni 2018) ... 551
Anhang 4-G4.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (13. Juni 2018) ... 553
Anhang 4-G4.3.1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (13. Juni 2018) ... 553
Anhang 4-G4.4: Nebenwirkungen – RCT (13. Juni 2018) ... 555
Anhang 4-G4.4.1: Unerwünschte Ereignisse – RCT (13. Juni 2018) ... 555
Anhang 4-G4.4.2: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) – RCT (13. Juni 2018) ... 560
Anhang 4-G4.4.2.1: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) ... 560
Anhang 4-G4.4.2.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) ... 584
Anhang 4-G4.4.2.3: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) ... 608
Anhang 4-G4.4.2.4: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) ... 632
Anhang 4-G4.4.3: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT (13. Juni 2018) ... 656

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4G-1: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Studienbeginn** 414
Tabelle 4G-2: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 3** 415
Tabelle 4G-3: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 6** 416
Tabelle 4G-4: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 9** 417
Tabelle 4G-5: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 15** 418
Tabelle 4G-6: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 21** 419
Tabelle 4G-7: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 27** 420
Tabelle 4G-8: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 33** 421
Tabelle 4G-9: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 39** 422
Tabelle 4G-10: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 45** 423
Tabelle 4G-11: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 51** 424
Tabelle 4G-12: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Studienbeginn** 425
Tabelle 4G-13: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 3** 426
Tabelle 4G-14: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 6** 427
Tabelle 4G-15: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 9** 428
Tabelle 4G-16: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 15** 429
Tabelle 4G-17: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 21** 430
Tabelle 4G-18: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 27** 431
Tabelle 4G-19: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 33** 432
Tabelle 4G-20: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 39** 433
Tabelle 4G-21: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 45** 434
Tabelle 4G-22: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 51** 435
Tabelle 4G-23: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Studienbeginn** 436
Tabelle 4G-24: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 3** 437
Tabelle 4G-25: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 6** 438
Tabelle 4G-26: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 9** 439
Tabelle 4G-27: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 15** 440
Tabelle 4G-28: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 21** 441

Tabelle 4G-29: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 27**..... 442
Tabelle 4G-30: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 33**..... 443
Tabelle 4G-31: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 39**..... 444
Tabelle 4G-32: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 45**..... 445
Tabelle 4G-33: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 51**..... 446
Tabelle 4G-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 447
Tabelle 4G-35: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 462
Tabelle 4G-36: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 466
Tabelle 4G-37: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 471
Tabelle 4G-38: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 474
Tabelle 4G-39: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 476
Tabelle 4G-40: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 477
Tabelle 4G-41: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 479
Tabelle 4G-42: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 480
Tabelle 4G-43: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 482
Tabelle 4G-44: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 483
Tabelle 4G-45: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 485
Tabelle 4G-46: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 486
Tabelle 4G-47: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 488
Tabelle 4G-48: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 489

Tabelle 4G-49: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 491

Tabelle 4G-50: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 492

Tabelle 4G-51: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Schluckprobleme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 494

Tabelle 4G-52: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Gefühlsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 495

Tabelle 4G-53: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Sprachprobleme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 497

Tabelle 4G-54: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 498

Tabelle 4G-55: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 500

Tabelle 4G-56: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Verminderte Sexualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 501

Tabelle 4G-57: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Zahnprobleme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 503

Tabelle 4G-58: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Probleme beim Mundöffnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 504

Tabelle 4G-59: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Mundtrockenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 506

Tabelle 4G-60: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Klebriger Speichel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 507

Tabelle 4G-61: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 508

Tabelle 4G-62: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Krankheitsgefühl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 510

Tabelle 4G-63: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Schmerzmitteleinnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 511

Tabelle 4G-64: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 512

Tabelle 4G-65: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Ernährungssondeneinsatz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 514

Tabelle 4G-66: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Gewichtsabnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 515

Tabelle 4G-67: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Gewichtszunahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 517

Tabelle 4G-68: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den EQ-5D VAS (7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 518

Tabelle 4G-69: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den EQ-5D VAS (10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 520

Tabelle 4G-70: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den globalen Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 522

Tabelle 4G-71: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 523

Tabelle 4G-72: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 525

Tabelle 4G-73: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 526

Tabelle 4G-74: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 528

Tabelle 4G-75: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 529

Tabelle 4G-76: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 531

Tabelle 4G-77: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 532

Tabelle 4G-78: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 534

Tabelle 4G-79: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 535

Tabelle 4G-80: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt AEOSI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 537

Tabelle 4G-81: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 538

Tabelle 4G-82: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 540

Tabelle 4G-83: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 542

Tabelle 4G-84: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 544

Tabelle 4G-85: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 545

Tabelle 4G-86: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 546

Tabelle 4G-87: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 547

Tabelle 4G-88: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 548

Tabelle 4G-89: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 549

Tabelle 4G-90: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 555

Tabelle 4G-91: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 560

Tabelle 4G-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 584

Tabelle 4G-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 608

Tabelle 4G-94: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 632

Tabelle 4G-95: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018) 656

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4G-1: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 543

Abbildung 4G-2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 544

Abbildung 4G-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 547

Abbildung 4G-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 548

Abbildung 4G-5: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 556

Abbildung 4G-6: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 557

Abbildung 4G-7: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 558

Abbildung 4G-8: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 559

Abbildung 4G-9: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 561

Abbildung 4G-10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 562

Abbildung 4G-11: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 563

Abbildung 4G-12: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 564

Abbildung 4G-13: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 565

Abbildung 4G-14: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 566

Abbildung 4G-15: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 567

Abbildung 4G-16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 568

Abbildung 4G-17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 569

Abbildung 4G-18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 570

Abbildung 4G-19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 571

Abbildung 4G-20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 572

Abbildung 4G-21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 573

Abbildung 4G-22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 574

Abbildung 4G-23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 575

Abbildung 4G-24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 576

Abbildung 4G-25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Produkt-assoziierte Probleme“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 577

Abbildung 4G-26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 578

Abbildung 4G-27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 579

Abbildung 4G-28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 580

Abbildung 4G-29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 581

Abbildung 4G-30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 582

Abbildung 4G-31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 583

Abbildung 4G-32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 585

Abbildung 4G-33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 586

Abbildung 4G-34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 587

Abbildung 4G-35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 588

Abbildung 4G-36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 589

Abbildung 4G-37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 590

Abbildung 4G-38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 591

Abbildung 4G-39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 592

Abbildung 4G-40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 593

Abbildung 4G-41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 594

Abbildung 4G-42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 595

Abbildung 4G-43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 596

Abbildung 4G-44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 597

Abbildung 4G-45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 598

Abbildung 4G-46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 599

Abbildung 4G-47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 600

Abbildung 4G-48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Produkt-assoziierte Probleme“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 601

Abbildung 4G-49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 602

Abbildung 4G-50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 603

Abbildung 4G-51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 604

Abbildung 4G-52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 605

Abbildung 4G-53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 606

Abbildung 4G-54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 607

Abbildung 4G-55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren

unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 609

Abbildung 4G-56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 610

Abbildung 4G-57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 611

Abbildung 4G-58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 612

Abbildung 4G-59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 613

Abbildung 4G-60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 614

Abbildung 4G-61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 615

Abbildung 4G-62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 616

Abbildung 4G-63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 617

Abbildung 4G-64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 618

Abbildung 4G-65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 619

Abbildung 4G-66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 620

Abbildung 4G-67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 621

Abbildung 4G-68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei

schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 622

Abbildung 4G-69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 623

Abbildung 4G-70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 624

Abbildung 4G-71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Produkt-assoziierte Probleme“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 625

Abbildung 4G-72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 626

Abbildung 4G-73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 627

Abbildung 4G-74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 628

Abbildung 4G-75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 629

Abbildung 4G-76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 630

Abbildung 4G-77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 631

Abbildung 4G-78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 633

Abbildung 4G-79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 634

Abbildung 4G-80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) ... 635

Abbildung 4G-81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 636

Abbildung 4G-82: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 637

Abbildung 4G-83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 638

Abbildung 4G-84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 639

Abbildung 4G-85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 640

Abbildung 4G-86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 641

Abbildung 4G-87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 642

Abbildung 4G-88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 643

Abbildung 4G-89: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 644

Abbildung 4G-90: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 645

Abbildung 4G-91: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 646

Abbildung 4G-92: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 647

Abbildung 4G-93: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 648

Abbildung 4G-94: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Produkt-assoziierte Probleme“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 649

Abbildung 4G-95: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 650

Abbildung 4G-96: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)..... 651

Abbildung 4G-97: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)..... 652

Abbildung 4G-98: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)..... 653

Abbildung 4G-99: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)..... 654

Abbildung 4G-100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)..... 655

Abbildung 4G-101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 657

Abbildung 4G-102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018) 658

Abbildung 4G-103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)..... 659

Anhang 4-G1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D VAS

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-H&N35 und die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (25. Februar 2019).

Anhang 4-G1.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4G-1: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Studienbeginn**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	231 (100.0)	220 (100.0)
Not Complete	12 (5.2)	11 (5.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.7)	2 (0.9)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	2 (0.9)
Other	7 (3.0)	5 (2.3)
With visit, no record	0 (0.0)	1 (0.5)
Completed	219 (94.8)	209 (95.0)
Compliance (completed per protocol)[e]	219 (94.8)	209 (95.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-2: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 3**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	26 (11.3)	16 (7.3)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	9 (3.9)	5 (2.3)
No visit scheduled	17 (7.4)	11 (5.0)
Expected to Complete Questionnaires	205 (88.7)	204 (92.7)
Not Complete	16 (6.9)	16 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (0.9)	4 (1.8)
Subject in hospital or hospice	1 (0.4)	2 (0.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	3 (1.4)
Other	10 (4.3)	7 (3.2)
With visit, no record	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed	189 (81.8)	188 (85.5)
Compliance (completed per protocol)[e]	189 (92.2)	188 (92.2)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-3: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 6**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	43 (18.6)	35 (15.9)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	12 (5.2)	7 (3.2)
No visit scheduled	31 (13.4)	28 (12.7)
Expected to Complete Questionnaires	188 (81.4)	185 (84.1)
Not Complete	10 (4.3)	13 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (1.3)	6 (2.7)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.9)	0 (0.0)
Other	4 (1.7)	6 (2.7)
With visit, no record	1 (0.4)	0 (0.0)
Completed	178 (77.1)	172 (78.2)
Compliance (completed per protocol)[e]	178 (94.7)	172 (93.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

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

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	38 (16.5)	33 (15.0)
Discontinued due to adverse event	7 (3.0)	7 (3.2)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.4)	1 (0.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	6 (2.6)	2 (0.9)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	16 (6.9)	9 (4.1)
No visit scheduled	8 (3.5)	14 (6.4)
Expected to Complete Questionnaires	193 (83.5)	187 (85.0)
Not Complete	13 (5.6)	17 (7.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (2.2)	7 (3.2)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	2 (0.9)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject refused for other reasons	2 (0.9)	1 (0.5)
Other	6 (2.6)	5 (2.3)
With visit, no record	0 (0.0)	1 (0.5)
Completed	180 (77.9)	170 (77.3)
Compliance (completed per protocol)[e]	180 (93.3)	170 (90.9)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-5: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 15**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	50 (21.6)	42 (19.1)
Discontinued due to adverse event	8 (3.5)	10 (4.5)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	9 (3.9)	3 (1.4)
Discontinued due to clinical progression	1 (0.4)	2 (0.9)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (3.0)	4 (1.8)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	16 (6.9)	12 (5.5)
No visit scheduled	9 (3.9)	11 (5.0)
Expected to Complete Questionnaires	181 (78.4)	178 (80.9)
Not Complete	32 (13.9)	35 (15.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	2 (0.9)
Not completed due to site staff error	4 (1.7)	5 (2.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject was physically unable to complete	1 (0.4)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	4 (1.8)
Other	10 (4.3)	7 (3.2)
With visit, no record	16 (6.9)	16 (7.3)
Completed	149 (64.5)	143 (65.0)
Compliance (completed per protocol)[e]	149 (82.3)	143 (80.3)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-6: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 21**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	72 (31.2)	78 (35.5)
Discontinued due to adverse event	13 (5.6)	16 (7.3)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	1 (0.5)
Discontinued due to progressive disease	22 (9.5)	26 (11.8)
Discontinued due to clinical progression	4 (1.7)	3 (1.4)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (3.0)	7 (3.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	19 (8.2)	13 (5.9)
No visit scheduled	7 (3.0)	12 (5.5)
Expected to Complete Questionnaires	159 (68.8)	142 (64.5)
Not Complete	25 (10.8)	23 (10.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (2.2)	7 (3.2)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	1 (0.5)
Other	6 (2.6)	4 (1.8)
With visit, no record	11 (4.8)	9 (4.1)
Completed	134 (58.0)	119 (54.1)
Compliance (completed per protocol)[e]	134 (84.3)	119 (83.8)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-7: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 27**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	93 (40.3)	106 (48.2)
Discontinued due to adverse event	15 (6.5)	20 (9.1)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	41 (17.7)	41 (18.6)
Discontinued due to clinical progression	4 (1.7)	5 (2.3)
Discontinued due to withdrawal by subject	8 (3.5)	10 (4.5)
Discontinued due to other	0 (0.0)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	19 (8.2)	15 (6.8)
No visit scheduled	5 (2.2)	10 (4.5)
Expected to Complete Questionnaires	138 (59.7)	114 (51.8)
Not Complete	27 (11.7)	17 (7.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.5)
Not completed due to site staff error	5 (2.2)	5 (2.3)
Subject in hospital or hospice	4 (1.7)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	1 (0.4)	1 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	2 (0.9)
Other	4 (1.7)	3 (1.4)
With visit, no record	10 (4.3)	5 (2.3)
Completed	111 (48.1)	97 (44.1)
Compliance (completed per protocol)[e]	111 (80.4)	97 (85.1)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-8: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 33**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	123 (53.2)	146 (66.4)
Discontinued due to adverse event	17 (7.4)	23 (10.5)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	59 (25.5)	70 (31.8)
Discontinued due to clinical progression	8 (3.5)	9 (4.1)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	12 (5.5)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	20 (8.7)	15 (6.8)
No visit scheduled	7 (3.0)	12 (5.5)
Expected to Complete Questionnaires	108 (46.8)	74 (33.6)
Not Complete	15 (6.5)	14 (6.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.7)	2 (0.9)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.4)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	4 (1.7)	3 (1.4)
Other	2 (0.9)	3 (1.4)
With visit, no record	4 (1.7)	6 (2.7)
Completed	93 (40.3)	60 (27.3)
Compliance (completed per protocol)[e]	93 (86.1)	60 (81.1)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-9: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 39**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	146 (63.2)	175 (79.5)
Discontinued due to adverse event	19 (8.2)	24 (10.9)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	81 (35.1)	95 (43.2)
Discontinued due to clinical progression	9 (3.9)	10 (4.5)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	11 (5.0)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	21 (9.1)	17 (7.7)
No visit scheduled	4 (1.7)	13 (5.9)
Expected to Complete Questionnaires	85 (36.8)	45 (20.5)
Not Complete	11 (4.8)	7 (3.2)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (0.4)	4 (1.8)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	1 (0.5)
Other	6 (2.6)	1 (0.5)
With visit, no record	3 (1.3)	0 (0.0)
Completed	74 (32.0)	38 (17.3)
Compliance (completed per protocol)[e]	74 (87.1)	38 (84.4)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-10: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 45**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	161 (69.7)	190 (86.4)
Discontinued due to adverse event	23 (10.0)	25 (11.4)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	95 (41.1)	117 (53.2)
Discontinued due to clinical progression	9 (3.9)	9 (4.1)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	12 (5.5)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	21 (9.1)	18 (8.2)
No visit scheduled	1 (0.4)	4 (1.8)
Expected to Complete Questionnaires	70 (30.3)	30 (13.6)
Not Complete	16 (6.9)	6 (2.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	7 (3.0)	2 (0.9)
Subject in hospital or hospice	1 (0.4)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	1 (0.5)
Other	1 (0.4)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (1.7)	3 (1.4)
Completed	54 (23.4)	24 (10.9)
Compliance (completed per protocol)[e]	54 (77.1)	24 (80.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-11: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu **Woche 51**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 231 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	174 (75.3)	201 (91.4)
Discontinued due to adverse event	23 (10.0)	26 (11.8)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	100 (43.3)	128 (58.2)
Discontinued due to clinical progression	12 (5.2)	9 (4.1)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	12 (5.5)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	23 (10.0)	20 (9.1)
No visit scheduled	4 (1.7)	1 (0.5)
Expected to Complete Questionnaires	57 (24.7)	19 (8.6)
Not Complete	10 (4.3)	1 (0.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (1.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	0 (0.0)
Other	3 (1.3)	0 (0.0)
With visit, no record	3 (1.3)	1 (0.5)
Completed	47 (20.3)	18 (8.2)
Compliance (completed per protocol)[e]	47 (82.5)	18 (94.7)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Anhang 4-G1.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-H&N35

Tabelle 4G-12: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Studienbeginn**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	230 (100.0)	220 (100.0)
Not Complete	12 (5.2)	12 (5.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.7)	2 (0.9)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	2 (0.9)
Other	7 (3.0)	6 (2.7)
With visit, no record	0 (0.0)	1 (0.5)
Completed	218 (94.8)	208 (94.5)
Compliance (completed per protocol)[e]	218 (94.8)	208 (94.5)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-13: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 3**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	25 (10.9)	16 (7.3)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	9 (3.9)	5 (2.3)
No visit scheduled	16 (7.0)	11 (5.0)
Expected to Complete Questionnaires	205 (89.1)	204 (92.7)
Not Complete	18 (7.8)	19 (8.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (0.9)	5 (2.3)
Subject in hospital or hospice	1 (0.4)	2 (0.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	3 (1.4)
Other	12 (5.2)	9 (4.1)
With visit, no record	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed	187 (81.3)	185 (84.1)
Compliance (completed per protocol)[e]	187 (91.2)	185 (90.7)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-14: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 6**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	43 (18.7)	35 (15.9)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	12 (5.2)	7 (3.2)
No visit scheduled	31 (13.5)	28 (12.7)
Expected to Complete Questionnaires	187 (81.3)	185 (84.1)
Not Complete	9 (3.9)	13 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (1.3)	6 (2.7)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	0 (0.0)
Other	4 (1.7)	6 (2.7)
With visit, no record	1 (0.4)	0 (0.0)
Completed	178 (77.4)	172 (78.2)
Compliance (completed per protocol)[e]	178 (95.2)	172 (93.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-15: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 9**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	36 (15.7)	33 (15.0)
Discontinued due to adverse event	6 (2.6)	7 (3.2)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.4)	1 (0.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	6 (2.6)	2 (0.9)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	16 (7.0)	9 (4.1)
No visit scheduled	7 (3.0)	14 (6.4)
Expected to Complete Questionnaires	194 (84.3)	187 (85.0)
Not Complete	14 (6.1)	17 (7.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (2.2)	7 (3.2)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	2 (0.9)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject refused for other reasons	2 (0.9)	1 (0.5)
Other	7 (3.0)	5 (2.3)
With visit, no record	0 (0.0)	1 (0.5)
Completed	180 (78.3)	170 (77.3)
Compliance (completed per protocol)[e]	180 (92.8)	170 (90.9)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-16: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 15**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	49 (21.3)	42 (19.1)
Discontinued due to adverse event	7 (3.0)	10 (4.5)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	9 (3.9)	3 (1.4)
Discontinued due to clinical progression	1 (0.4)	2 (0.9)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (3.0)	4 (1.8)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	16 (7.0)	12 (5.5)
No visit scheduled	9 (3.9)	11 (5.0)
Expected to Complete Questionnaires	181 (78.7)	178 (80.9)
Not Complete	33 (14.3)	35 (15.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	2 (0.9)
Not completed due to site staff error	4 (1.7)	5 (2.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject was physically unable to complete	1 (0.4)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	4 (1.8)
Other	11 (4.8)	7 (3.2)
With visit, no record	16 (7.0)	16 (7.3)
Completed	148 (64.3)	143 (65.0)
Compliance (completed per protocol)[e]	148 (81.8)	143 (80.3)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-17: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 21**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	71 (30.9)	78 (35.5)
Discontinued due to adverse event	12 (5.2)	16 (7.3)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	1 (0.5)
Discontinued due to progressive disease	22 (9.6)	26 (11.8)
Discontinued due to clinical progression	4 (1.7)	3 (1.4)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (3.0)	7 (3.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	19 (8.3)	13 (5.9)
No visit scheduled	7 (3.0)	12 (5.5)
Expected to Complete Questionnaires	159 (69.1)	142 (64.5)
Not Complete	25 (10.9)	23 (10.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (2.2)	7 (3.2)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	1 (0.5)
Other	6 (2.6)	4 (1.8)
With visit, no record	11 (4.8)	9 (4.1)
Completed	134 (58.3)	119 (54.1)
Compliance (completed per protocol)[e]	134 (84.3)	119 (83.8)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-18: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 27**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	92 (40.0)	106 (48.2)
Discontinued due to adverse event	14 (6.1)	20 (9.1)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	41 (17.8)	41 (18.6)
Discontinued due to clinical progression	4 (1.7)	5 (2.3)
Discontinued due to withdrawal by subject	8 (3.5)	10 (4.5)
Discontinued due to other	0 (0.0)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	19 (8.3)	15 (6.8)
No visit scheduled	5 (2.2)	10 (4.5)
Expected to Complete Questionnaires	138 (60.0)	114 (51.8)
Not Complete	28 (12.2)	17 (7.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.5)
Not completed due to site staff error	6 (2.6)	5 (2.3)
Subject in hospital or hospice	4 (1.7)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	1 (0.4)	1 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	2 (0.9)
Other	4 (1.7)	3 (1.4)
With visit, no record	10 (4.3)	5 (2.3)
Completed	110 (47.8)	97 (44.1)
Compliance (completed per protocol)[e]	110 (79.7)	97 (85.1)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-19: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 33**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	122 (53.0)	146 (66.4)
Discontinued due to adverse event	16 (7.0)	23 (10.5)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	59 (25.7)	70 (31.8)
Discontinued due to clinical progression	8 (3.5)	9 (4.1)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	12 (5.5)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	20 (8.7)	15 (6.8)
No visit scheduled	7 (3.0)	12 (5.5)
Expected to Complete Questionnaires	108 (47.0)	74 (33.6)
Not Complete	16 (7.0)	14 (6.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.7)	2 (0.9)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.4)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	4 (1.7)	3 (1.4)
Other	3 (1.3)	3 (1.4)
With visit, no record	4 (1.7)	6 (2.7)
Completed	92 (40.0)	60 (27.3)
Compliance (completed per protocol)[e]	92 (85.2)	60 (81.1)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-20: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 39**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	145 (63.0)	175 (79.5)
Discontinued due to adverse event	18 (7.8)	24 (10.9)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	81 (35.2)	95 (43.2)
Discontinued due to clinical progression	9 (3.9)	10 (4.5)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	11 (5.0)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	21 (9.1)	17 (7.7)
No visit scheduled	4 (1.7)	13 (5.9)
Expected to Complete Questionnaires	85 (37.0)	45 (20.5)
Not Complete	11 (4.8)	8 (3.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (0.4)	4 (1.8)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	1 (0.5)
Other	6 (2.6)	1 (0.5)
With visit, no record	3 (1.3)	0 (0.0)
Completed	74 (32.2)	37 (16.8)
Compliance (completed per protocol)[e]	74 (87.1)	37 (82.2)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-21: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 45**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	160 (69.6)	190 (86.4)
Discontinued due to adverse event	22 (9.6)	25 (11.4)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	95 (41.3)	117 (53.2)
Discontinued due to clinical progression	9 (3.9)	9 (4.1)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	12 (5.5)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	21 (9.1)	18 (8.2)
No visit scheduled	1 (0.4)	4 (1.8)
Expected to Complete Questionnaires	70 (30.4)	30 (13.6)
Not Complete	16 (7.0)	6 (2.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	7 (3.0)	2 (0.9)
Subject in hospital or hospice	1 (0.4)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	1 (0.5)
Other	1 (0.4)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (1.7)	3 (1.4)
Completed	54 (23.5)	24 (10.9)
Compliance (completed per protocol)[e]	54 (77.1)	24 (80.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-22: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-H&N35 zu **Woche 51**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 230 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	173 (75.2)	201 (91.4)
Discontinued due to adverse event	22 (9.6)	26 (11.8)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	100 (43.5)	128 (58.2)
Discontinued due to clinical progression	12 (5.2)	9 (4.1)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	12 (5.5)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	23 (10.0)	20 (9.1)
No visit scheduled	4 (1.7)	1 (0.5)
Expected to Complete Questionnaires	57 (24.8)	19 (8.6)
Not Complete	10 (4.3)	1 (0.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (1.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	0 (0.0)
Other	3 (1.3)	0 (0.0)
With visit, no record	3 (1.3)	1 (0.5)
Completed	47 (20.4)	18 (8.2)
Compliance (completed per protocol)[e]	47 (82.5)	18 (94.7)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Anhang 4-G1.3: Rücklaufquoten des EQ-5D VAS

Tabelle 4G-23: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Studienbeginn**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	232 (100.0)	220 (100.0)
Not Complete	11 (4.7)	10 (4.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.7)	2 (0.9)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	1 (0.5)
Other	6 (2.6)	5 (2.3)
With visit, no record	0 (0.0)	1 (0.5)
Completed	221 (95.3)	210 (95.5)
Compliance (completed per protocol)[e]	221 (95.3)	210 (95.5)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-24: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 3**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	27 (11.6)	15 (6.8)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	9 (3.9)	5 (2.3)
No visit scheduled	18 (7.8)	10 (4.5)
Expected to Complete Questionnaires	205 (88.4)	205 (93.2)
Not Complete	15 (6.5)	16 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (0.9)	4 (1.8)
Subject in hospital or hospice	1 (0.4)	2 (0.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	3 (1.4)
Other	9 (3.9)	7 (3.2)
With visit, no record	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed	190 (81.9)	189 (85.9)
Compliance (completed per protocol)[e]	190 (92.7)	189 (92.2)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-25: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 6**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	44 (19.0)	35 (15.9)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	12 (5.2)	7 (3.2)
No visit scheduled	32 (13.8)	28 (12.7)
Expected to Complete Questionnaires	188 (81.0)	185 (84.1)
Not Complete	10 (4.3)	13 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (1.3)	6 (2.7)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.9)	0 (0.0)
Other	4 (1.7)	6 (2.7)
With visit, no record	1 (0.4)	0 (0.0)
Completed	178 (76.7)	172 (78.2)
Compliance (completed per protocol)[e]	178 (94.7)	172 (93.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-26: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 9**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	38 (16.4)	33 (15.0)
Discontinued due to adverse event	7 (3.0)	7 (3.2)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.4)	1 (0.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	6 (2.6)	2 (0.9)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	17 (7.3)	9 (4.1)
No visit scheduled	7 (3.0)	14 (6.4)
Expected to Complete Questionnaires	194 (83.6)	187 (85.0)
Not Complete	12 (5.2)	17 (7.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (2.2)	7 (3.2)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	2 (0.9)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject refused for other reasons	2 (0.9)	1 (0.5)
Other	5 (2.2)	5 (2.3)
With visit, no record	0 (0.0)	1 (0.5)
Completed	182 (78.4)	170 (77.3)
Compliance (completed per protocol)[e]	182 (93.8)	170 (90.9)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-27: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 15**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	51 (22.0)	42 (19.1)
Discontinued due to adverse event	8 (3.4)	10 (4.5)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	9 (3.9)	3 (1.4)
Discontinued due to clinical progression	1 (0.4)	2 (0.9)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (3.0)	4 (1.8)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	17 (7.3)	12 (5.5)
No visit scheduled	9 (3.9)	11 (5.0)
Expected to Complete Questionnaires	181 (78.0)	178 (80.9)
Not Complete	31 (13.4)	35 (15.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	2 (0.9)
Not completed due to site staff error	4 (1.7)	5 (2.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject was physically unable to complete	1 (0.4)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	4 (1.8)
Other	10 (4.3)	7 (3.2)
With visit, no record	15 (6.5)	16 (7.3)
Completed	150 (64.7)	143 (65.0)
Compliance (completed per protocol)[e]	150 (82.9)	143 (80.3)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-28: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 21**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	73 (31.5)	78 (35.5)
Discontinued due to adverse event	13 (5.6)	16 (7.3)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	1 (0.5)
Discontinued due to progressive disease	22 (9.5)	26 (11.8)
Discontinued due to clinical progression	4 (1.7)	3 (1.4)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (3.0)	7 (3.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	20 (8.6)	13 (5.9)
No visit scheduled	7 (3.0)	12 (5.5)
Expected to Complete Questionnaires	159 (68.5)	142 (64.5)
Not Complete	26 (11.2)	24 (10.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (2.2)	7 (3.2)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	1 (0.5)
Other	7 (3.0)	5 (2.3)
With visit, no record	11 (4.7)	9 (4.1)
Completed	133 (57.3)	118 (53.6)
Compliance (completed per protocol)[e]	133 (83.6)	118 (83.1)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-29: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 27**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	94 (40.5)	106 (48.2)
Discontinued due to adverse event	15 (6.5)	20 (9.1)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	41 (17.7)	41 (18.6)
Discontinued due to clinical progression	4 (1.7)	5 (2.3)
Discontinued due to withdrawal by subject	8 (3.4)	10 (4.5)
Discontinued due to other	0 (0.0)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	20 (8.6)	15 (6.8)
No visit scheduled	5 (2.2)	10 (4.5)
Expected to Complete Questionnaires	138 (59.5)	114 (51.8)
Not Complete	28 (12.1)	17 (7.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.5)
Not completed due to site staff error	5 (2.2)	5 (2.3)
Subject in hospital or hospice	4 (1.7)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	1 (0.4)	1 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	2 (0.9)
Other	4 (1.7)	3 (1.4)
With visit, no record	11 (4.7)	5 (2.3)
Completed	110 (47.4)	97 (44.1)
Compliance (completed per protocol)[e]	110 (79.7)	97 (85.1)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-30: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 33**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	123 (53.0)	146 (66.4)
Discontinued due to adverse event	17 (7.3)	23 (10.5)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	59 (25.4)	70 (31.8)
Discontinued due to clinical progression	8 (3.4)	9 (4.1)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	12 (5.5)
Discontinued due to other	0 (0.0)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	21 (9.1)	15 (6.8)
No visit scheduled	7 (3.0)	12 (5.5)
Expected to Complete Questionnaires	109 (47.0)	74 (33.6)
Not Complete	15 (6.5)	14 (6.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.7)	2 (0.9)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.4)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	4 (1.7)	3 (1.4)
Other	2 (0.9)	3 (1.4)
With visit, no record	4 (1.7)	6 (2.7)
Completed	94 (40.5)	60 (27.3)
Compliance (completed per protocol)[e]	94 (86.2)	60 (81.1)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-31: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 39**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	147 (63.4)	175 (79.5)
Discontinued due to adverse event	19 (8.2)	24 (10.9)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	81 (34.9)	95 (43.2)
Discontinued due to clinical progression	9 (3.9)	10 (4.5)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	11 (5.0)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	22 (9.5)	17 (7.7)
No visit scheduled	4 (1.7)	13 (5.9)
Expected to Complete Questionnaires	85 (36.6)	45 (20.5)
Not Complete	11 (4.7)	7 (3.2)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (0.4)	4 (1.8)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	1 (0.5)
Other	6 (2.6)	1 (0.5)
With visit, no record	3 (1.3)	0 (0.0)
Completed	74 (31.9)	38 (17.3)
Compliance (completed per protocol)[e]	74 (87.1)	38 (84.4)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-32: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 45**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	162 (69.8)	190 (86.4)
Discontinued due to adverse event	23 (9.9)	25 (11.4)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	95 (40.9)	117 (53.2)
Discontinued due to clinical progression	9 (3.9)	9 (4.1)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	12 (5.5)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	22 (9.5)	18 (8.2)
No visit scheduled	1 (0.4)	4 (1.8)
Expected to Complete Questionnaires	70 (30.2)	30 (13.6)
Not Complete	16 (6.9)	6 (2.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	7 (3.0)	2 (0.9)
Subject in hospital or hospice	1 (0.4)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (1.3)	1 (0.5)
Other	1 (0.4)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (1.7)	3 (1.4)
Completed	54 (23.3)	24 (10.9)
Compliance (completed per protocol)[e]	54 (77.1)	24 (80.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Tabelle 4G-33: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu **Woche 51**

Study:KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 232 N (%)	Cetuximab + Chemotherapy[b] N[c] = 220 N (%)
Missing by Design[d]	175 (75.4)	201 (91.4)
Discontinued due to adverse event	23 (9.9)	26 (11.8)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.4)	4 (1.8)
Discontinued due to progressive disease	100 (43.1)	128 (58.2)
Discontinued due to clinical progression	12 (5.2)	9 (4.1)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (4.3)	12 (5.5)
Discontinued due to other	1 (0.4)	1 (0.5)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	24 (10.3)	20 (9.1)
No visit scheduled	4 (1.7)	1 (0.5)
Expected to Complete Questionnaires	57 (24.6)	19 (8.6)
Not Complete	10 (4.3)	1 (0.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (1.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.4)	0 (0.0)
Other	3 (1.3)	0 (0.0)
With visit, no record	3 (1.3)	1 (0.5)
Completed	47 (20.3)	18 (8.2)
Compliance (completed per protocol)[e]	47 (82.5)	18 (94.7)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: Includes death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled
e: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; PRO: Patient Reported Outcome.

Anhang 4-G2: Ergänzende PT für Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) die PT für alle SOC dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (25. Februar 2019).

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)

Tabelle 4G-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Subjects with Event[c] n (%)**	
System Organ Class[d] **PT[e]**	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]** **N[f] = 237**	**Cetuximab + Chemotherapy[b]** **N[f] = 245**
Subjects with one or more adverse events	233 (98.3)	244 (99.6)
Blood and lymphatic system disorders	177 (74.7)	157 (64.1)
Anaemia	137 (57.8)	110 (44.9)
Neutropenia	81 (34.2)	78 (31.8)
Thrombocytopenia	68 (28.7)	59 (24.1)
Leukopenia	31 (13.1)	35 (14.3)
Febrile neutropenia	24 (10.1)	15 (6.1)
Lymphopenia	6 (2.5)	13 (5.3)
Pancytopenia	3 (1.3)	3 (1.2)
Leukocytosis	1 (0.4)	4 (1.6)
Lymph node pain	2 (0.8)	1 (0.4)
Lymphadenopathy	2 (0.8)	1 (0.4)
Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	3 (1.2)
Anaemia of chronic disease	1 (0.4)	0 (0.0)
Coagulopathy	1 (0.4)	0 (0.0)
Eosinophilia	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypothrombinaemia	0 (0.0)	1 (0.4)
Lymphatic obstruction	1 (0.4)	0 (0.0)
Monocytopenia	0 (0.0)	1 (0.4)
Neutrophilia	0 (0.0)	1 (0.4)
Thrombocytosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cardiac disorders	23 (9.7)	19 (7.8)
Atrial fibrillation	2 (0.8)	4 (1.6)
Tachycardia	2 (0.8)	4 (1.6)
Myocardial infarction	3 (1.3)	2 (0.8)
Cardiac failure	2 (0.8)	1 (0.4)
Sinus tachycardia	1 (0.4)	2 (0.8)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0)	3 (1.2)
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	2 (0.8)
Angina pectoris	2 (0.8)	0 (0.0)
Arrhythmia	0 (0.0)	2 (0.8)
Bradycardia	1 (0.4)	1 (0.4)
Cardiac arrest	2 (0.8)	0 (0.0)
Sinus bradycardia	1 (0.4)	1 (0.4)
Acute coronary syndrome	1 (0.4)	0 (0.0)
Autoimmune myocarditis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cardiopulmonary failure	1 (0.4)	0 (0.0)
Cardiovascular insufficiency	1 (0.4)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cyanosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Mitral valve incompetence	1 (0.4)	0 (0.0)
Myocardial ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Palpitations	1 (0.4)	0 (0.0)
Pericardial effusion	1 (0.4)	0 (0.0)
Stress cardiomyopathy	0 (0.0)	1 (0.4)

Ventricular arrhythmia	1 (0.4)	0 (0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.4)	0 (0.0)
Type V hyperlipidaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	32 (13.5)	44 (18.0)
Tinnitus	16 (6.8)	18 (7.3)
Hypoacusis	6 (2.5)	11 (4.5)
Ear pain	3 (1.3)	11 (4.5)
Vertigo	4 (1.7)	3 (1.2)
Deafness	2 (0.8)	2 (0.8)
Ear discomfort	2 (0.8)	1 (0.4)
Ototoxicity	2 (0.8)	1 (0.4)
Deafness neurosensory	1 (0.4)	1 (0.4)
External ear inflammation	0 (0.0)	2 (0.8)
Cerumen impaction	1 (0.4)	0 (0.0)
Ear haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.4)
Ear pruritus	1 (0.4)	0 (0.0)
External ear pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Otorrhoea	0 (0.0)	1 (0.4)
Vertigo positional	0 (0.0)	1 (0.4)
Endocrine disorders	42 (17.7)	19 (7.8)
Hypothyroidism	36 (15.2)	15 (6.1)
Hyperthyroidism	12 (5.1)	3 (1.2)
Euthyroid sick syndrome	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypercalcaemia of malignancy	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypophysitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0 (0.0)	1 (0.4)
Thyroiditis	1 (0.4)	0 (0.0)
Eye disorders	24 (10.1)	25 (10.2)
Dry eye	4 (1.7)	5 (2.0)
Vision blurred	5 (2.1)	4 (1.6)
Photophobia	3 (1.3)	1 (0.4)
Eye pruritus	0 (0.0)	4 (1.6)
Lacrimation increased	3 (1.3)	0 (0.0)
Eyelid oedema	1 (0.4)	2 (0.8)
Visual impairment	1 (0.4)	2 (0.8)
Blepharitis	0 (0.0)	3 (1.2)
Cataract	0 (0.0)	3 (1.2)
Eye pain	2 (0.8)	0 (0.0)
Asthenopia	1 (0.4)	0 (0.0)
Corneal lesion	0 (0.0)	1 (0.4)
Diplopia	1 (0.4)	0 (0.0)
Eczema eyelids	0 (0.0)	1 (0.4)
Exophthalmos	0 (0.0)	1 (0.4)
Eye discharge	1 (0.4)	0 (0.0)
Eye inflammation	1 (0.4)	0 (0.0)
Eye irritation	1 (0.4)	0 (0.0)
Eye movement disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Eyelid ptosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Growth of eyelashes	0 (0.0)	1 (0.4)
Photopsia	1 (0.4)	0 (0.0)
Retinal tear	1 (0.4)	0 (0.0)
Scleral disorder	0 (0.0)	1 (0.4)
Strabismus	1 (0.4)	0 (0.0)
Swelling of eyelid	1 (0.4)	0 (0.0)
Vitreous floaters	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	194 (81.9)	203 (82.9)
Nausea	122 (51.5)	124 (50.6)
Constipation	88 (37.1)	78 (31.8)
Diarrhoea	69 (29.1)	87 (35.5)
Vomiting	75 (31.6)	65 (26.5)
Stomatitis	68 (28.7)	71 (29.0)
Dysphagia	30 (12.7)	21 (8.6)

Dyspepsia	13 (5.5)	18 (7.3)
Oral pain	17 (7.2)	12 (4.9)
Abdominal pain	9 (3.8)	19 (7.8)
Dry mouth	19 (8.0)	8 (3.3)
Abdominal pain upper	12 (5.1)	12 (4.9)
Gastrooesophageal reflux disease	7 (3.0)	6 (2.4)
Salivary hypersecretion	7 (3.0)	5 (2.0)
Mouth ulceration	3 (1.3)	7 (2.9)
Mouth haemorrhage	5 (2.1)	5 (2.0)
Odynophagia	6 (2.5)	4 (1.6)
Colitis	6 (2.5)	2 (0.8)
Abdominal distension	3 (1.3)	4 (1.6)
Aphthous ulcer	4 (1.7)	3 (1.2)
Toothache	2 (0.8)	5 (2.0)
Haemorrhoids	3 (1.3)	2 (0.8)
Cheilitis	1 (0.4)	4 (1.6)
Gastritis	3 (1.3)	1 (0.4)
Oral discomfort	3 (1.3)	1 (0.4)
Glossodynia	1 (0.4)	3 (1.2)
Oral cavity fistula	1 (0.4)	3 (1.2)
Glossitis	1 (0.4)	2 (0.8)
Oesophagitis	2 (0.8)	1 (0.4)
Oral disorder	2 (0.8)	1 (0.4)
Haematochezia	0 (0.0)	3 (1.2)
Proctalgia	0 (0.0)	3 (1.2)
Abdominal discomfort	1 (0.4)	1 (0.4)
Breath odour	1 (0.4)	1 (0.4)
Epigastric discomfort	1 (0.4)	1 (0.4)
Faeces soft	0 (0.0)	2 (0.8)
Flatulence	2 (0.8)	0 (0.0)
Food poisoning	2 (0.8)	0 (0.0)
Gastric haemorrhage	1 (0.4)	1 (0.4)
Gastric ulcer	1 (0.4)	1 (0.4)
Gingival pain	2 (0.8)	0 (0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	2 (0.8)	0 (0.0)
Hypoaesthesia oral	0 (0.0)	2 (0.8)
Oral dysaesthesia	2 (0.8)	0 (0.0)
Periodontal disease	1 (0.4)	1 (0.4)
Rectal haemorrhage	2 (0.8)	0 (0.0)
Sensitivity of teeth	2 (0.8)	0 (0.0)
Swollen tongue	2 (0.8)	0 (0.0)
Tongue coated	1 (0.4)	1 (0.4)
Tongue discolouration	1 (0.4)	1 (0.4)
Tongue oedema	1 (0.4)	1 (0.4)
Tooth loss	2 (0.8)	0 (0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.8)
Abdominal pain lower	0 (0.0)	1 (0.4)
Anal fistula	0 (0.0)	1 (0.4)
Anal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.4)
Chapped lips	0 (0.0)	1 (0.4)
Colitis microscopic	1 (0.4)	0 (0.0)
Dental caries	0 (0.0)	1 (0.4)
Diarrhoea haemorrhagic	0 (0.0)	1 (0.4)
Duodenal ulcer	0 (0.0)	1 (0.4)
Enteritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Erosive oesophagitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastric fistula	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastric perforation	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastric polyps	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal toxicity	0 (0.0)	1 (0.4)
Gingival bleeding	0 (0.0)	1 (0.4)

Gingival discomfort	1 (0.4)	0 (0.0)
Gingival disorder	0 (0.0)	1 (0.4)
Haematemesis	1 (0.4)	0 (0.0)
Inguinal hernia	0 (0.0)	1 (0.4)
Intestinal perforation	0 (0.0)	1 (0.4)
Lip erosion	0 (0.0)	1 (0.4)
Lip swelling	0 (0.0)	1 (0.4)
Lip ulceration	0 (0.0)	1 (0.4)
Loose tooth	1 (0.4)	0 (0.0)
Malignant dysphagia	1 (0.4)	0 (0.0)
Melaena	0 (0.0)	1 (0.4)
Oesophageal stenosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Oral discharge	1 (0.4)	0 (0.0)
Oral pruritus	0 (0.0)	1 (0.4)
Pancreatitis acute	1 (0.4)	0 (0.0)
Paraesthesia oral	0 (0.0)	1 (0.4)
Pneumatosis intestinalis	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumoperitoneum	0 (0.0)	1 (0.4)
Proctitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Regurgitation	1 (0.4)	0 (0.0)
Tongue spasm	1 (0.4)	0 (0.0)
Tongue ulceration	0 (0.0)	1 (0.4)
Tooth discolouration	0 (0.0)	1 (0.4)
Trichoglossia	0 (0.0)	1 (0.4)
Umbilical hernia	1 (0.4)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	183 (77.2)	173 (70.6)
Fatigue	85 (35.9)	90 (36.7)
Mucosal inflammation	73 (30.8)	70 (28.6)
Asthenia	42 (17.7)	32 (13.1)
Pyrexia	39 (16.5)	30 (12.2)
Oedema peripheral	14 (5.9)	15 (6.1)
Malaise	17 (7.2)	10 (4.1)
Chills	10 (4.2)	8 (3.3)
Influenza like illness	5 (2.1)	9 (3.7)
Chest pain	6 (2.5)	5 (2.0)
Face oedema	7 (3.0)	3 (1.2)
Oedema	3 (1.3)	5 (2.0)
Facial pain	4 (1.7)	2 (0.8)
Peripheral swelling	5 (2.1)	1 (0.4)
Swelling	3 (1.3)	2 (0.8)
Infusion site extravasation	3 (1.3)	1 (0.4)
Pain	3 (1.3)	1 (0.4)
Catheter site inflammation	1 (0.4)	3 (1.2)
Death	2 (0.8)	2 (0.8)
Xerosis	0 (0.0)	4 (1.6)
Chest discomfort	1 (0.4)	2 (0.8)
Extravasation	2 (0.8)	1 (0.4)
Localised oedema	1 (0.4)	2 (0.8)
General physical health deterioration	0 (0.0)	3 (1.2)
Catheter site pain	0 (0.0)	2 (0.8)
Injection site reaction	1 (0.4)	1 (0.4)
Mucosal dryness	2 (0.8)	0 (0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	2 (0.8)	0 (0.0)
Catheter site haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.4)
Catheter site pruritus	0 (0.0)	1 (0.4)
Complication associated with device	1 (0.4)	0 (0.0)
Crepitations	1 (0.4)	0 (0.0)
Device related thrombosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Discomfort	0 (0.0)	1 (0.4)
Drug intolerance	0 (0.0)	1 (0.4)
Gait disturbance	0 (0.0)	1 (0.4)
Granuloma	1 (0.4)	0 (0.0)

Hyperthermia	0 (0.0)	1 (0.4)
Infusion site pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Medical device site erosion	0 (0.0)	1 (0.4)
Non-cardiac chest pain	0 (0.0)	1 (0.4)
Physical deconditioning	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumatosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Retention cyst	1 (0.4)	0 (0.0)
Sensation of foreign body	0 (0.0)	1 (0.4)
Sudden death	1 (0.4)	0 (0.0)
Thirst	1 (0.4)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	4 (1.7)	10 (4.1)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	5 (2.0)
Hepatic function abnormal	1 (0.4)	2 (0.8)
Cholelithiasis	1 (0.4)	1 (0.4)
Autoimmune hepatitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cholecystitis acute	0 (0.0)	1 (0.4)
Gallbladder polyp	0 (0.0)	1 (0.4)
Ocular icterus	1 (0.4)	0 (0.0)
Immune system disorders	5 (2.1)	10 (4.1)
Hypersensitivity	2 (0.8)	8 (3.3)
Anaphylactic reaction	0 (0.0)	2 (0.8)
Drug hypersensitivity	1 (0.4)	1 (0.4)
Seasonal allergy	1 (0.4)	0 (0.0)
Type III immune complex mediated reaction	1 (0.4)	0 (0.0)
Infections and infestations	136 (57.4)	148 (60.4)
Pneumonia	28 (11.8)	23 (9.4)
Oral candidiasis	19 (8.0)	11 (4.5)
Paronychia	0 (0.0)	30 (12.2)
Upper respiratory tract infection	10 (4.2)	12 (4.9)
Urinary tract infection	12 (5.1)	8 (3.3)
Bronchitis	9 (3.8)	8 (3.3)
Candida infection	11 (4.6)	3 (1.2)
Nasopharyngitis	8 (3.4)	6 (2.4)
Stoma site infection	6 (2.5)	8 (3.3)
Conjunctivitis	4 (1.7)	8 (3.3)
Lung infection	10 (4.2)	2 (0.8)
Influenza	6 (2.5)	6 (2.4)
Respiratory tract infection	6 (2.5)	6 (2.4)
Cellulitis	4 (1.7)	7 (2.9)
Folliculitis	1 (0.4)	8 (3.3)
Skin infection	2 (0.8)	6 (2.4)
Ear infection	3 (1.3)	4 (1.6)
Oral herpes	5 (2.1)	2 (0.8)
Septic shock	5 (2.1)	2 (0.8)
Lower respiratory tract infection	3 (1.3)	3 (1.2)
Otitis media	3 (1.3)	3 (1.2)
Sepsis	4 (1.7)	2 (0.8)
Vascular device infection	3 (1.3)	3 (1.2)
Infection	2 (0.8)	4 (1.6)
Pharyngitis	2 (0.8)	4 (1.6)
Rash pustular	1 (0.4)	5 (2.0)
Gastroenteritis	3 (1.3)	2 (0.8)
Sinusitis	3 (1.3)	1 (0.4)
Soft tissue infection	3 (1.3)	1 (0.4)
Fungal infection	4 (1.7)	0 (0.0)
Oral fungal infection	4 (1.7)	0 (0.0)
Angular cheilitis	1 (0.4)	3 (1.2)
Nail infection	0 (0.0)	4 (1.6)
Osteomyelitis	0 (0.0)	4 (1.6)
Otitis externa	1 (0.4)	3 (1.2)
Rhinitis	2 (0.8)	2 (0.8)
Tooth infection	1 (0.4)	3 (1.2)

Fungal skin infection	3 (1.3)	0 (0.0)
Oral infection	1 (0.4)	2 (0.8)
Respiratory tract infection viral	2 (0.8)	1 (0.4)
Subcutaneous abscess	1 (0.4)	2 (0.8)
Tracheobronchitis	2 (0.8)	1 (0.4)
Tracheostomy infection	2 (0.8)	1 (0.4)
Laryngitis	0 (0.0)	3 (1.2)
Abdominal infection	0 (0.0)	2 (0.8)
Abscess limb	0 (0.0)	2 (0.8)
Abscess neck	0 (0.0)	2 (0.8)
Bacterial infection	2 (0.8)	0 (0.0)
Catheter site infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Diverticulitis	1 (0.4)	1 (0.4)
Furuncle	0 (0.0)	2 (0.8)
Herpes virus infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Herpes zoster	2 (0.8)	0 (0.0)
Impetigo	0 (0.0)	2 (0.8)
Infected fistula	2 (0.8)	0 (0.0)
Onychomycosis	0 (0.0)	2 (0.8)
Skin bacterial infection	0 (0.0)	2 (0.8)
Skin candida	1 (0.4)	1 (0.4)
Staphylococcal infection	0 (0.0)	2 (0.8)
Stoma site cellulitis	1 (0.4)	1 (0.4)
Viral infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Wound infection	0 (0.0)	2 (0.8)
Abscess	0 (0.0)	1 (0.4)
Abscess oral	1 (0.4)	0 (0.0)
Acarodermatitis	0 (0.0)	1 (0.4)
Arthritis bacterial	1 (0.4)	0 (0.0)
Arthropod infestation	0 (0.0)	1 (0.4)
Atypical pneumonia	1 (0.4)	0 (0.0)
Bacterial tracheitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Bacteriuria	1 (0.4)	0 (0.0)
Balanitis candida	1 (0.4)	0 (0.0)
Body tinea	0 (0.0)	1 (0.4)
Bronchiolitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Clostridium difficile colitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Clostridium difficile infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Cystitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cytomegalovirus gastrointestinal infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Dermatitis infected	0 (0.0)	1 (0.4)
Device related infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Device related sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Enterocolitis infectious	0 (0.0)	1 (0.4)
Epstein-Barr virus infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Escherichia bacteraemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Escherichia infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Eyelid folliculitis	0 (0.0)	1 (0.4)
Fungal pharyngitis	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastroenteritis norovirus	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastroenteritis viral	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal viral infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Gingival abscess	1 (0.4)	0 (0.0)
Gingivitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Helminthic infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Hepatitis viral	0 (0.0)	1 (0.4)
Herpes simplex	1 (0.4)	0 (0.0)
Infectious pleural effusion	0 (0.0)	1 (0.4)
Infective glossitis	0 (0.0)	1 (0.4)
Intervertebral discitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Klebsiella sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Lip infection	0 (0.0)	1 (0.4)

Localised infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Lung infection pseudomonal	0 (0.0)	1 (0.4)
Lymph gland infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Medical device site infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Nasal herpes	0 (0.0)	1 (0.4)
Neutropenic sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Oesophageal candidiasis	0 (0.0)	1 (0.4)
Oropharyngeal candidiasis	0 (0.0)	1 (0.4)
Otitis media chronic	0 (0.0)	1 (0.4)
Penile infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Perichondritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Periodontitis	0 (0.0)	1 (0.4)
Pneumonia staphylococcal	1 (0.4)	0 (0.0)
Pulmonary sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Pulpitis dental	1 (0.4)	0 (0.0)
Purulence	0 (0.0)	1 (0.4)
Purulent discharge	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory syncytial virus infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Scrotal infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Staphylococcal sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Staphylococcal skin infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Superinfection bacterial	0 (0.0)	1 (0.4)
Tinea infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Tongue fungal infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Tonsillitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Viral pharyngitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Viral rash	1 (0.4)	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0 (0.0)	1 (0.4)
Wound sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	30 (12.7)	57 (23.3)
Fall	10 (4.2)	6 (2.4)
Infusion related reaction	3 (1.3)	13 (5.3)
Stoma site pain	2 (0.8)	7 (2.9)
Post procedural haemorrhage	4 (1.7)	3 (1.2)
Contusion	2 (0.8)	3 (1.2)
Gastrointestinal stoma complication	0 (0.0)	3 (1.2)
Sunburn	0 (0.0)	3 (1.2)
Wound	0 (0.0)	3 (1.2)
Accidental overdose	1 (0.4)	1 (0.4)
Femur fracture	0 (0.0)	2 (0.8)
Fracture	1 (0.4)	1 (0.4)
Limb injury	0 (0.0)	2 (0.8)
Procedural pain	1 (0.4)	1 (0.4)
Stoma site discharge	1 (0.4)	1 (0.4)
Stoma site discomfort	1 (0.4)	1 (0.4)
Stoma site erythema	0 (0.0)	2 (0.8)
Stoma site rash	0 (0.0)	2 (0.8)
Accident	1 (0.4)	0 (0.0)
Accidental device ingestion	0 (0.0)	1 (0.4)
Alcohol poisoning	1 (0.4)	0 (0.0)
Anastomotic haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Ankle fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Arterial injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Clavicle fracture	0 (0.0)	1 (0.4)
Craniocerebral injury	0 (0.0)	1 (0.4)
Epicondylitis	0 (0.0)	1 (0.4)
Face injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Foreign body	0 (0.0)	1 (0.4)
Foreign body in respiratory tract	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastrostomy failure	1 (0.4)	0 (0.0)
Hand fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Head injury	0 (0.0)	1 (0.4)

Heat stroke	0 (0.0)	1 (0.4)
Hip fracture	0 (0.0)	1 (0.4)
Joint dislocation	1 (0.4)	0 (0.0)
Nail injury	0 (0.0)	1 (0.4)
Osteoradionecrosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Post procedural discharge	1 (0.4)	0 (0.0)
Postoperative wound complication	0 (0.0)	1 (0.4)
Procedural headache	1 (0.4)	0 (0.0)
Rib fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Scratch	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin injury	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin laceration	1 (0.4)	0 (0.0)
Spinal compression fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Spinal fracture	0 (0.0)	1 (0.4)
Stoma site extravasation	0 (0.0)	1 (0.4)
Stoma site haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Stoma site irritation	0 (0.0)	1 (0.4)
Stoma site ulcer	0 (0.0)	1 (0.4)
Tibia fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Tooth fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Toxicity to various agents	0 (0.0)	1 (0.4)
Vascular access complication	1 (0.4)	0 (0.0)
Vascular access site inflammation	1 (0.4)	0 (0.0)
Wound complication	0 (0.0)	1 (0.4)
Wound haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.4)
Investigations	132 (55.7)	138 (56.3)
Neutrophil count decreased	45 (19.0)	53 (21.6)
Platelet count decreased	48 (20.3)	41 (16.7)
Weight decreased	35 (14.8)	49 (20.0)
White blood cell count decreased	30 (12.7)	42 (17.1)
Blood creatinine increased	32 (13.5)	19 (7.8)
Aspartate aminotransferase increased	16 (6.8)	24 (9.8)
Alanine aminotransferase increased	15 (6.3)	23 (9.4)
Lymphocyte count decreased	13 (5.5)	11 (4.5)
Blood alkaline phosphatase increased	7 (3.0)	9 (3.7)
Blood magnesium decreased	5 (2.1)	7 (2.9)
Blood thyroid stimulating hormone increased	5 (2.1)	6 (2.4)
Haemoglobin decreased	6 (2.5)	5 (2.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (1.7)	4 (1.6)
Blood lactate dehydrogenase increased	3 (1.3)	4 (1.6)
Blood urea increased	3 (1.3)	4 (1.6)
C-reactive protein increased	4 (1.7)	3 (1.2)
Blood albumin decreased	5 (2.1)	1 (0.4)
Blood sodium decreased	2 (0.8)	4 (1.6)
Blood bilirubin increased	3 (1.3)	2 (0.8)
Blood potassium increased	4 (1.7)	1 (0.4)
Transaminases increased	4 (1.7)	1 (0.4)
Blood potassium decreased	1 (0.4)	4 (1.6)
Red blood cell count decreased	3 (1.3)	1 (0.4)
Weight increased	3 (1.3)	1 (0.4)
Blood glucose increased	4 (1.7)	0 (0.0)
Blood calcium increased	1 (0.4)	2 (0.8)
Blood creatine increased	1 (0.4)	2 (0.8)
Blood uric acid increased	1 (0.4)	2 (0.8)
Breath sounds abnormal	2 (0.8)	1 (0.4)
International normalised ratio increased	1 (0.4)	2 (0.8)
Blood phosphorus decreased	0 (0.0)	3 (1.2)
Blood calcium decreased	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood chloride decreased	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood phosphorus increased	0 (0.0)	2 (0.8)
Blood urine present	1 (0.4)	1 (0.4)
Glomerular filtration rate decreased	2 (0.8)	0 (0.0)

Protein total increased	1 (0.4)	1 (0.4)
Staphylococcus test positive	1 (0.4)	1 (0.4)
White blood cell count increased	2 (0.8)	0 (0.0)
Amylase increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Bilirubin conjugated increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Blood folate decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood iron decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood magnesium increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood sodium increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Blood triglycerides increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood urea decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood uric acid decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Body temperature increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Creatinine renal clearance decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.4)	0 (0.0)
Globulins increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Haematocrit decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Heart rate irregular	1 (0.4)	0 (0.0)
Immunoglobulins increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Inflammatory marker increased	0 (0.0)	1 (0.4)
International normalised ratio decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Intraocular pressure increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Lipase increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Low density lipoprotein increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Lymphocyte count increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Neutrophil count increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Neutrophil percentage decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Nitrite urine	1 (0.4)	0 (0.0)
Platelet count increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Procalcitonin increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Protein total decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Thyroid function test abnormal	1 (0.4)	0 (0.0)
Thyroxine free decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Thyroxine increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Tri-iodothyronine free increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Troponin T increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Vitamin B1 decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	142 (59.9)	158 (64.5)
Decreased appetite	69 (29.1)	71 (29.0)
Hypomagnesaemia	38 (16.0)	99 (40.4)
Hypokalaemia	29 (12.2)	46 (18.8)
Hyponatraemia	31 (13.1)	29 (11.8)
Hypophosphataemia	11 (4.6)	25 (10.2)
Hypoalbuminaemia	21 (8.9)	13 (5.3)
Hypocalcaemia	16 (6.8)	17 (6.9)
Dehydration	16 (6.8)	16 (6.5)
Hyperkalaemia	16 (6.8)	13 (5.3)
Hyperglycaemia	11 (4.6)	17 (6.9)
Hypercalcaemia	18 (7.6)	8 (3.3)
Hyperuricaemia	5 (2.1)	1 (0.4)
Electrolyte imbalance	3 (1.3)	2 (0.8)
Hypoglycaemia	4 (1.7)	1 (0.4)
Hypernatraemia	0 (0.0)	4 (1.6)
Hypochloraemia	1 (0.4)	3 (1.2)
Appetite disorder	2 (0.8)	1 (0.4)
Fluid retention	2 (0.8)	1 (0.4)
Hypercreatininaemia	1 (0.4)	1 (0.4)
Hyperlipidaemia	0 (0.0)	2 (0.8)
Hypermagnesaemia	1 (0.4)	1 (0.4)

Hypoproteinaemia	2 (0.8)	0 (0.0)
Malnutrition	1 (0.4)	1 (0.4)
Acetonaemia	0 (0.0)	1 (0.4)
Acidosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cachexia	0 (0.0)	1 (0.4)
Hyperalbuminaemia	0 (0.0)	1 (0.4)
Hyperammonaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Hyperchloraemia	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypercholesterolaemia	0 (0.0)	1 (0.4)
Hyperphosphataemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypervolaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypouricaemia	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypovolaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Iron deficiency	0 (0.0)	1 (0.4)
Lactose intolerance	1 (0.4)	0 (0.0)
Magnesium deficiency	0 (0.0)	1 (0.4)
Polydipsia	0 (0.0)	1 (0.4)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.4)	0 (0.0)
Vitamin D deficiency	0 (0.0)	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	84 (35.4)	74 (30.2)
Neck pain	24 (10.1)	18 (7.3)
Musculoskeletal pain	13 (5.5)	9 (3.7)
Arthralgia	14 (5.9)	6 (2.4)
Pain in extremity	7 (3.0)	9 (3.7)
Back pain	10 (4.2)	6 (2.4)
Myalgia	7 (3.0)	8 (3.3)
Musculoskeletal chest pain	8 (3.4)	4 (1.6)
Muscular weakness	3 (1.3)	6 (2.4)
Pain in jaw	4 (1.7)	5 (2.0)
Muscle spasms	3 (1.3)	5 (2.0)
Joint swelling	4 (1.7)	1 (0.4)
Musculoskeletal stiffness	3 (1.3)	2 (0.8)
Trismus	2 (0.8)	2 (0.8)
Bone pain	2 (0.8)	1 (0.4)
Flank pain	1 (0.4)	2 (0.8)
Muscle tightness	1 (0.4)	2 (0.8)
Fistula	1 (0.4)	1 (0.4)
Fistula discharge	0 (0.0)	2 (0.8)
Gouty arthritis	1 (0.4)	1 (0.4)
Joint range of motion decreased	2 (0.8)	0 (0.0)
Limb discomfort	1 (0.4)	1 (0.4)
Osteopenia	2 (0.8)	0 (0.0)
Ankylosing spondylitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Arthritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Bursitis	0 (0.0)	1 (0.4)
Clubbing	0 (0.0)	1 (0.4)
Groin pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	1 (0.4)
Joint effusion	1 (0.4)	0 (0.0)
Metatarsalgia	1 (0.4)	0 (0.0)
Muscle fibrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Muscle rigidity	0 (0.0)	1 (0.4)
Muscle twitching	1 (0.4)	0 (0.0)
Myofascial pain syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Neck mass	1 (0.4)	0 (0.0)
Osteoarthritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Osteonecrosis of jaw	0 (0.0)	1 (0.4)
Osteoporosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Sjogren's syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Spinal osteoarthritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Temporomandibular joint syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Tenosynovitis	1 (0.4)	0 (0.0)

Trigger finger	1 (0.4)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	34 (14.3)	24 (9.8)
Tumour haemorrhage	10 (4.2)	7 (2.9)
Tumour pain	7 (3.0)	7 (2.9)
Cancer pain	8 (3.4)	3 (1.2)
Infected neoplasm	4 (1.7)	5 (2.0)
Basal cell carcinoma	1 (0.4)	1 (0.4)
Tumour exudation	2 (0.8)	0 (0.0)
Haemorrhagic tumour necrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Malignant pleural effusion	1 (0.4)	0 (0.0)
Metastases to bone	1 (0.4)	0 (0.0)
Metastases to central nervous system	1 (0.4)	0 (0.0)
Pyogenic granuloma	1 (0.4)	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma of skin	0 (0.0)	1 (0.4)
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (0.4)	0 (0.0)
Tumour necrosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Nervous system disorders	105 (44.3)	82 (33.5)
Dizziness	25 (10.5)	29 (11.8)
Headache	28 (11.8)	18 (7.3)
Dysgeusia	18 (7.6)	15 (6.1)
Peripheral sensory neuropathy	16 (6.8)	5 (2.0)
Neuropathy peripheral	13 (5.5)	6 (2.4)
Syncope	9 (3.8)	8 (3.3)
Paraesthesia	9 (3.8)	7 (2.9)
Hypoaesthesia	9 (3.8)	4 (1.6)
Presyncope	6 (2.5)	4 (1.6)
Lethargy	4 (1.7)	4 (1.6)
Neurotoxicity	4 (1.7)	2 (0.8)
Somnolence	4 (1.7)	2 (0.8)
Dizziness postural	0 (0.0)	4 (1.6)
Seizure	1 (0.4)	3 (1.2)
Disturbance in attention	1 (0.4)	2 (0.8)
Dysaesthesia	2 (0.8)	1 (0.4)
Akathisia	1 (0.4)	1 (0.4)
Cerebral ischaemia	2 (0.8)	0 (0.0)
Depressed level of consciousness	1 (0.4)	1 (0.4)
Dysarthria	0 (0.0)	2 (0.8)
Memory impairment	2 (0.8)	0 (0.0)
Peripheral motor neuropathy	2 (0.8)	0 (0.0)
Restless legs syndrome	1 (0.4)	1 (0.4)
Tremor	1 (0.4)	1 (0.4)
Vocal cord paralysis	1 (0.4)	1 (0.4)
Ageusia	1 (0.4)	0 (0.0)
Amnesia	1 (0.4)	0 (0.0)
Aphasia	1 (0.4)	0 (0.0)
Balance disorder	0 (0.0)	1 (0.4)
Brain oedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Burning sensation	1 (0.4)	0 (0.0)
Carotid artery occlusion	0 (0.0)	1 (0.4)
Carotid artery perforation	1 (0.4)	0 (0.0)
Carotid artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Carotid sinus syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Cerebrovascular accident	0 (0.0)	1 (0.4)
Drooling	1 (0.4)	0 (0.0)
Embolic stroke	1 (0.4)	0 (0.0)
Extrapyramidal disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Facial paralysis	1 (0.4)	0 (0.0)
Hemiparesis	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypersomnia	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypertonia	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypogeusia	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypoglossal nerve paralysis	1 (0.4)	0 (0.0)

Hypotonia	0 (0.0)	1 (0.4)
IIIrd nerve disorder	0 (0.0)	1 (0.4)
Judgement impaired	1 (0.4)	0 (0.0)
Nervous system disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Neuralgia	0 (0.0)	1 (0.4)
Paralysis recurrent laryngeal nerve	1 (0.4)	0 (0.0)
Polyneuropathy	0 (0.0)	1 (0.4)
Radicular pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Radiculopathy	1 (0.4)	0 (0.0)
Sciatica	0 (0.0)	1 (0.4)
Speech disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Spinal cord compression	1 (0.4)	0 (0.0)
Toxic encephalopathy	1 (0.4)	0 (0.0)
Trigeminal neuralgia	1 (0.4)	0 (0.0)
Product issues	4 (1.7)	6 (2.4)
Device occlusion	2 (0.8)	3 (1.2)
Device dislocation	2 (0.8)	0 (0.0)
Thrombosis in device	0 (0.0)	2 (0.8)
Device extrusion	0 (0.0)	1 (0.4)
Device leakage	0 (0.0)	1 (0.4)
Psychiatric disorders	42 (17.7)	43 (17.6)
Insomnia	23 (9.7)	18 (7.3)
Anxiety	8 (3.4)	13 (5.3)
Depression	7 (3.0)	7 (2.9)
Confusional state	2 (0.8)	4 (1.6)
Delirium	3 (1.3)	1 (0.4)
Agitation	1 (0.4)	3 (1.2)
Libido decreased	0 (0.0)	2 (0.8)
Sleep disorder	0 (0.0)	2 (0.8)
Stress	2 (0.8)	0 (0.0)
Abnormal behaviour	1 (0.4)	0 (0.0)
Anxiety disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Bruxism	1 (0.4)	0 (0.0)
Completed suicide	0 (0.0)	1 (0.4)
Disorientation	0 (0.0)	1 (0.4)
Enuresis	0 (0.0)	1 (0.4)
Irritability	0 (0.0)	1 (0.4)
Mania	1 (0.4)	0 (0.0)
Mental status changes	0 (0.0)	1 (0.4)
Persistent depressive disorder	1 (0.4)	0 (0.0)
Restlessness	0 (0.0)	1 (0.4)
Suicidal ideation	1 (0.4)	0 (0.0)
Suicide attempt	1 (0.4)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	41 (17.3)	32 (13.1)
Acute kidney injury	17 (7.2)	6 (2.4)
Renal failure	8 (3.4)	4 (1.6)
Haematuria	5 (2.1)	5 (2.0)
Renal impairment	3 (1.3)	5 (2.0)
Urinary retention	0 (0.0)	5 (2.0)
Chronic kidney disease	2 (0.8)	2 (0.8)
Dysuria	2 (0.8)	2 (0.8)
Proteinuria	1 (0.4)	3 (1.2)
Nephritis	2 (0.8)	1 (0.4)
Azotaemia	1 (0.4)	1 (0.4)
Nephrolithiasis	1 (0.4)	1 (0.4)
Pollakiuria	1 (0.4)	1 (0.4)
Albuminuria	0 (0.0)	1 (0.4)
Glycosuria	0 (0.0)	1 (0.4)
Leukocyturia	1 (0.4)	0 (0.0)
Micturition urgency	1 (0.4)	0 (0.0)
Nephropathy toxic	1 (0.4)	0 (0.0)
Nocturia	1 (0.4)	0 (0.0)

Polyuria	0 (0.0)	1 (0.4)
Renal colic	1 (0.4)	0 (0.0)
Renal injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Renal tubular necrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Urethral stenosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Urinary incontinence	1 (0.4)	0 (0.0)
Urinary tract pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Urine abnormality	1 (0.4)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	5 (2.1)	5 (2.0)
Balanoposthitis	1 (0.4)	1 (0.4)
Genital lesion	1 (0.4)	0 (0.0)
Pelvic pain	0 (0.0)	1 (0.4)
Penile blister	1 (0.4)	0 (0.0)
Prostatic obstruction	1 (0.4)	0 (0.0)
Prostatitis	0 (0.0)	1 (0.4)
Vulvovaginal dryness	0 (0.0)	1 (0.4)
Vulvovaginal erythema	0 (0.0)	1 (0.4)
Vulvovaginal inflammation	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	115 (48.5)	105 (42.9)
Cough	46 (19.4)	29 (11.8)
Oropharyngeal pain	14 (5.9)	19 (7.8)
Dyspnoea	18 (7.6)	13 (5.3)
Epistaxis	9 (3.8)	20 (8.2)
Hiccups	12 (5.1)	9 (3.7)
Haemoptysis	11 (4.6)	6 (2.4)
Productive cough	11 (4.6)	5 (2.0)
Dysphonia	7 (3.0)	8 (3.3)
Pneumonia aspiration	11 (4.6)	4 (1.6)
Pulmonary embolism	6 (2.5)	7 (2.9)
Pneumonitis	11 (4.6)	2 (0.8)
Rhinorrhoea	7 (3.0)	4 (1.6)
Pleural effusion	5 (2.1)	2 (0.8)
Dyspnoea exertional	6 (2.5)	1 (0.4)
Laryngeal oedema	4 (1.7)	2 (0.8)
Wheezing	3 (1.3)	2 (0.8)
Pharyngeal haemorrhage	3 (1.3)	0 (0.0)
Hypoxia	1 (0.4)	2 (0.8)
Interstitial lung disease	2 (0.8)	1 (0.4)
Nasal congestion	2 (0.8)	1 (0.4)
Throat irritation	1 (0.4)	2 (0.8)
Choking	2 (0.8)	0 (0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.4)	1 (0.4)
Increased bronchial secretion	1 (0.4)	1 (0.4)
Increased viscosity of upper respiratory secretion	0 (0.0)	2 (0.8)
Pharyngeal inflammation	1 (0.4)	1 (0.4)
Pneumothorax	2 (0.8)	0 (0.0)
Pulmonary artery thrombosis	0 (0.0)	2 (0.8)
Respiratory failure	1 (0.4)	1 (0.4)
Aspiration	1 (0.4)	0 (0.0)
Bronchial obstruction	1 (0.4)	0 (0.0)
Dry throat	1 (0.4)	0 (0.0)
Epiglottic oedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Lung infiltration	1 (0.4)	0 (0.0)
Nasal crusting	0 (0.0)	1 (0.4)
Nasal inflammation	0 (0.0)	1 (0.4)
Nasal mucosal disorder	0 (0.0)	1 (0.4)
Nasal pruritus	0 (0.0)	1 (0.4)
Pharyngeal fistula	1 (0.4)	0 (0.0)
Pharyngeal oedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Pulmonary fibrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Pulmonary mass	0 (0.0)	1 (0.4)
Pulmonary pain	1 (0.4)	0 (0.0)

Rales	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory tract congestion	0 (0.0)	1 (0.4)
Respiratory tract haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.4)
Rhinitis allergic	0 (0.0)	1 (0.4)
Sinus congestion	0 (0.0)	1 (0.4)
Sneezing	1 (0.4)	0 (0.0)
Sputum retention	0 (0.0)	1 (0.4)
Stridor	1 (0.4)	0 (0.0)
Suffocation feeling	1 (0.4)	0 (0.0)
Tracheal inflammation	0 (0.0)	1 (0.4)
Upper-airway cough syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	86 (36.3)	196 (80.0)
Rash	27 (11.4)	95 (38.8)
Dermatitis acneiform	1 (0.4)	67 (27.3)
Pruritus	23 (9.7)	24 (9.8)
Dry skin	9 (3.8)	32 (13.1)
Skin fissures	1 (0.4)	34 (13.9)
Alopecia	12 (5.1)	14 (5.7)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4 (1.7)	16 (6.5)
Rash maculo-papular	8 (3.4)	10 (4.1)
Erythema	7 (3.0)	7 (2.9)
Skin ulcer	3 (1.3)	6 (2.4)
Dermatitis	3 (1.3)	5 (2.0)
Skin reaction	3 (1.3)	4 (1.6)
Swelling face	3 (1.3)	3 (1.2)
Acne	0 (0.0)	6 (2.4)
Skin lesion	1 (0.4)	5 (2.0)
Drug eruption	1 (0.4)	4 (1.6)
Rash papular	2 (0.8)	3 (1.2)
Skin toxicity	2 (0.8)	3 (1.2)
Dermatitis contact	3 (1.3)	1 (0.4)
Night sweats	3 (1.3)	1 (0.4)
Seborrhoeic dermatitis	3 (1.3)	1 (0.4)
Rash generalised	2 (0.8)	2 (0.8)
Vitiligo	3 (1.3)	0 (0.0)
Pigmentation disorder	1 (0.4)	2 (0.8)
Hypertrichosis	0 (0.0)	3 (1.2)
Skin exfoliation	0 (0.0)	3 (1.2)
Blister	2 (0.8)	0 (0.0)
Dermal cyst	1 (0.4)	1 (0.4)
Hyperhidrosis	1 (0.4)	1 (0.4)
Nail disorder	0 (0.0)	2 (0.8)
Onycholysis	0 (0.0)	2 (0.8)
Onychomadesis	0 (0.0)	2 (0.8)
Pain of skin	1 (0.4)	1 (0.4)
Psoriasis	2 (0.8)	0 (0.0)
Skin irritation	1 (0.4)	1 (0.4)
Urticaria	0 (0.0)	2 (0.8)
Actinic keratosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cold sweat	1 (0.4)	0 (0.0)
Decubitus ulcer	0 (0.0)	1 (0.4)
Dermatitis allergic	1 (0.4)	0 (0.0)
Eczema	1 (0.4)	0 (0.0)
Eczema nummular	0 (0.0)	1 (0.4)
Excessive granulation tissue	1 (0.4)	0 (0.0)
Guttate psoriasis	1 (0.4)	0 (0.0)
Hair texture abnormal	1 (0.4)	0 (0.0)
Hyperkeratosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypohidrosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Nail dystrophy	0 (0.0)	1 (0.4)
Onychoclasis	1 (0.4)	0 (0.0)
Papule	0 (0.0)	1 (0.4)

Purpura	0 (0.0)	1 (0.4)
Rash pruritic	0 (0.0)	1 (0.4)
Red man syndrome	1 (0.4)	0 (0.0)
Scar pain	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin erosion	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin hyperpigmentation	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin striae	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin tightness	1 (0.4)	0 (0.0)
Xeroderma	0 (0.0)	1 (0.4)
Yellow skin	0 (0.0)	1 (0.4)
Vascular disorders	62 (26.2)	49 (20.0)
Hypotension	14 (5.9)	22 (9.0)
Hypertension	14 (5.9)	13 (5.3)
Phlebitis	5 (2.1)	2 (0.8)
Deep vein thrombosis	4 (1.7)	3 (1.2)
Embolism	4 (1.7)	1 (0.4)
Vasculitis	4 (1.7)	1 (0.4)
Orthostatic hypotension	3 (1.3)	1 (0.4)
Thrombophlebitis superficial	2 (0.8)	2 (0.8)
Haematoma	2 (0.8)	1 (0.4)
Haemorrhage	2 (0.8)	1 (0.4)
Thrombosis	1 (0.4)	2 (0.8)
Circulatory collapse	0 (0.0)	2 (0.8)
Hyperaemia	2 (0.8)	0 (0.0)
Intermittent claudication	2 (0.8)	0 (0.0)
Jugular vein thrombosis	2 (0.8)	0 (0.0)
Pallor	1 (0.4)	1 (0.4)
Peripheral coldness	2 (0.8)	0 (0.0)
Subclavian vein thrombosis	2 (0.8)	0 (0.0)
Thrombophlebitis	1 (0.4)	1 (0.4)
Aortic dilatation	1 (0.4)	0 (0.0)
Arteriosclerosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Brachiocephalic vein thrombosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Flushing	0 (0.0)	1 (0.4)
Hot flush	0 (0.0)	1 (0.4)
Ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Lymphoedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Neurogenic shock	0 (0.0)	1 (0.4)
Peripheral embolism	1 (0.4)	0 (0.0)
Peripheral venous disease	1 (0.4)	0 (0.0)
Poor peripheral circulation	0 (0.0)	1 (0.4)
Vena cava thrombosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Venous thrombosis	1 (0.4)	0 (0.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)
d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding
e: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded
f: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred terms.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)

Tabelle 4G-35: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Subjects with Event[c] n (%)**	
System Organ Class[d] **PT[e]**	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]** **N[f] = 237**	**Cetuximab + Chemotherapy[b]** **N[f] = 245**
Subjects with one or more adverse events	150 (63.3)	121 (49.4)
Blood and lymphatic system disorders	38 (16.0)	20 (8.2)
Febrile neutropenia	17 (7.2)	13 (5.3)
Anaemia	13 (5.5)	5 (2.0)
Neutropenia	5 (2.1)	2 (0.8)
Thrombocytopenia	6 (2.5)	0 (0.0)
Leukopenia	1 (0.4)	1 (0.4)
Pancytopenia	1 (0.4)	1 (0.4)
Anaemia of chronic disease	1 (0.4)	0 (0.0)
Cardiac disorders	12 (5.1)	7 (2.9)
Myocardial infarction	3 (1.3)	2 (0.8)
Atrial fibrillation	1 (0.4)	3 (1.2)
Cardiac arrest	2 (0.8)	0 (0.0)
Cardiac failure	2 (0.8)	0 (0.0)
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	1 (0.4)
Angina pectoris	1 (0.4)	0 (0.0)
Autoimmune myocarditis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cardiopulmonary failure	1 (0.4)	0 (0.0)
Myocardial ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Palpitations	1 (0.4)	0 (0.0)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0)	1 (0.4)
Endocrine disorders	2 (0.8)	0 (0.0)
Hypercalcaemia of malignancy	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypophysitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	29 (12.2)	23 (9.4)
Nausea	6 (2.5)	7 (2.9)
Stomatitis	8 (3.4)	4 (1.6)
Vomiting	4 (1.7)	3 (1.2)
Diarrhoea	1 (0.4)	4 (1.6)
Abdominal pain	2 (0.8)	1 (0.4)
Colitis	1 (0.4)	2 (0.8)
Dysphagia	1 (0.4)	1 (0.4)
Gastric haemorrhage	1 (0.4)	1 (0.4)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.8)
Abdominal pain upper	1 (0.4)	0 (0.0)
Colitis microscopic	1 (0.4)	0 (0.0)
Constipation	1 (0.4)	0 (0.0)
Duodenal ulcer	0 (0.0)	1 (0.4)
Enteritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastric perforation	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastric ulcer	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal toxicity	0 (0.0)	1 (0.4)
Haematemesis	1 (0.4)	0 (0.0)
Intestinal perforation	0 (0.0)	1 (0.4)
Mouth haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Oral cavity fistula	0 (0.0)	1 (0.4)
Pancreatitis acute	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumatosis intestinalis	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumoperitoneum	0 (0.0)	1 (0.4)
Tongue oedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Umbilical hernia	1 (0.4)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	18 (7.6)	9 (3.7)
Mucosal inflammation	5 (2.1)	1 (0.4)

Pyrexia	4 (1.7)	1 (0.4)
Death	2 (0.8)	2 (0.8)
Fatigue	1 (0.4)	3 (1.2)
Multiple organ dysfunction syndrome	2 (0.8)	0 (0.0)
Asthenia	0 (0.0)	1 (0.4)
Chest pain	0 (0.0)	1 (0.4)
Complication associated with device	1 (0.4)	0 (0.0)
General physical health deterioration	0 (0.0)	1 (0.4)
Hyperthermia	0 (0.0)	1 (0.4)
Peripheral swelling	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumatosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Sudden death	1 (0.4)	0 (0.0)
Swelling	1 (0.4)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	1 (0.4)	1 (0.4)
Autoimmune hepatitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cholecystitis acute	0 (0.0)	1 (0.4)
Immune system disorders	2 (0.8)	3 (1.2)
Anaphylactic reaction	0 (0.0)	2 (0.8)
Hypersensitivity	1 (0.4)	1 (0.4)
Type III immune complex mediated reaction	1 (0.4)	0 (0.0)
Infections and infestations	53 (22.4)	43 (17.6)
Pneumonia	16 (6.8)	15 (6.1)
Lung infection	7 (3.0)	2 (0.8)
Septic shock	5 (2.1)	2 (0.8)
Sepsis	4 (1.7)	2 (0.8)
Respiratory tract infection	3 (1.3)	1 (0.4)
Bronchitis	2 (0.8)	2 (0.8)
Urinary tract infection	1 (0.4)	3 (1.2)
Vascular device infection	1 (0.4)	3 (1.2)
Stoma site infection	1 (0.4)	2 (0.8)
Abdominal infection	0 (0.0)	2 (0.8)
Cellulitis	1 (0.4)	1 (0.4)
Infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Lower respiratory tract infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Osteomyelitis	0 (0.0)	2 (0.8)
Upper respiratory tract infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Abscess limb	0 (0.0)	1 (0.4)
Abscess neck	0 (0.0)	1 (0.4)
Arthritis bacterial	1 (0.4)	0 (0.0)
Atypical pneumonia	1 (0.4)	0 (0.0)
Cytomegalovirus gastrointestinal infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Device related sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Escherichia bacteraemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Escherichia infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastroenteritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastroenteritis norovirus	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastrointestinal viral infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Herpes zoster	1 (0.4)	0 (0.0)
Influenza	0 (0.0)	1 (0.4)
Klebsiella sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Lung infection pseudomonal	0 (0.0)	1 (0.4)
Medical device site infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Neutropenic sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Otitis media	1 (0.4)	0 (0.0)
Penile infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumonia staphylococcal	1 (0.4)	0 (0.0)
Pulmonary sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Skin infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Soft tissue infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Staphylococcal infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Staphylococcal sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Tracheobronchitis	1 (0.4)	0 (0.0)

Tracheostomy infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Viral infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Wound infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Wound sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (2.5)	9 (3.7)
Infusion related reaction	1 (0.4)	3 (1.2)
Femur fracture	0 (0.0)	2 (0.8)
Alcohol poisoning	1 (0.4)	0 (0.0)
Ankle fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Arterial injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Fall	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal stoma complication	0 (0.0)	1 (0.4)
Heat stroke	0 (0.0)	1 (0.4)
Hip fracture	0 (0.0)	1 (0.4)
Osteoradionecrosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Tibia fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Investigations	8 (3.4)	7 (2.9)
Platelet count decreased	3 (1.3)	1 (0.4)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	3 (1.2)
Blood creatinine increased	2 (0.8)	0 (0.0)
Weight decreased	1 (0.4)	1 (0.4)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood potassium decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Transaminases increased	1 (0.4)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	25 (10.5)	14 (5.7)
Dehydration	6 (2.5)	3 (1.2)
Decreased appetite	5 (2.1)	3 (1.2)
Hyponatraemia	5 (2.1)	2 (0.8)
Hypercalcaemia	3 (1.3)	2 (0.8)
Hypokalaemia	4 (1.7)	0 (0.0)
Hypomagnesaemia	2 (0.8)	1 (0.4)
Hypocalcaemia	1 (0.4)	1 (0.4)
Electrolyte imbalance	1 (0.4)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	0 (0.0)	1 (0.4)
Hyperuricaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Malnutrition	0 (0.0)	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	2 (0.8)
Fistula	0 (0.0)	1 (0.4)
Neck pain	0 (0.0)	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12 (5.1)	8 (3.3)
Tumour haemorrhage	6 (2.5)	5 (2.0)
Infected neoplasm	1 (0.4)	2 (0.8)
Cancer pain	1 (0.4)	1 (0.4)
Haemorrhagic tumour necrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Metastases to bone	1 (0.4)	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (0.4)	0 (0.0)
Tumour pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Nervous system disorders	9 (3.8)	6 (2.4)
Syncope	2 (0.8)	3 (1.2)
Carotid artery perforation	1 (0.4)	0 (0.0)
Carotid sinus syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Cerebral ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Cerebrovascular accident	0 (0.0)	1 (0.4)
Embolic stroke	1 (0.4)	0 (0.0)
Hemiparesis	1 (0.4)	0 (0.0)
Presyncope	0 (0.0)	1 (0.4)
Restless legs syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Seizure	1 (0.4)	0 (0.0)
Spinal cord compression	1 (0.4)	0 (0.0)

Toxic encephalopathy	1 (0.4)	0 (0.0)
Product issues	3 (1.3)	0 (0.0)
Device dislocation	2 (0.8)	0 (0.0)
Device occlusion	1 (0.4)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	2 (0.8)	3 (1.2)
Anxiety	0 (0.0)	1 (0.4)
Completed suicide	0 (0.0)	1 (0.4)
Delirium	0 (0.0)	1 (0.4)
Stress	1 (0.4)	0 (0.0)
Suicide attempt	1 (0.4)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	9 (3.8)	3 (1.2)
Acute kidney injury	5 (2.1)	1 (0.4)
Renal failure	3 (1.3)	2 (0.8)
Renal impairment	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (12.2)	19 (7.8)
Pneumonia aspiration	8 (3.4)	3 (1.2)
Pulmonary embolism	4 (1.7)	6 (2.4)
Laryngeal oedema	4 (1.7)	1 (0.4)
Dyspnoea	2 (0.8)	2 (0.8)
Pleural effusion	3 (1.3)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	2 (0.8)	1 (0.4)
Pneumonitis	2 (0.8)	1 (0.4)
Bronchial obstruction	1 (0.4)	0 (0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.4)	0 (0.0)
Epistaxis	0 (0.0)	1 (0.4)
Haemoptysis	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypoxia	0 (0.0)	1 (0.4)
Lung infiltration	1 (0.4)	0 (0.0)
Pharyngeal haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumothorax	1 (0.4)	0 (0.0)
Pulmonary artery thrombosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Pulmonary fibrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Pulmonary mass	0 (0.0)	1 (0.4)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.4)
Respiratory tract haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (1.3)	0 (0.0)
Psoriasis	1 (0.4)	0 (0.0)
Skin ulcer	1 (0.4)	0 (0.0)
Swelling face	1 (0.4)	0 (0.0)
Vascular disorders	7 (3.0)	7 (2.9)
Hypotension	4 (1.7)	4 (1.6)
Haemorrhage	2 (0.8)	0 (0.0)
Circulatory collapse	0 (0.0)	1 (0.4)
Deep vein thrombosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Embolism	1 (0.4)	0 (0.0)
Neurogenic shock	0 (0.0)	1 (0.4)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)

d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding

e: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded

f: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred terms.

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

Tabelle 4G-36: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Subjects with Event[c] n (%)**	
System Organ Class[d] **PT[e]**	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]** **N[f] = 237**	**Cetuximab + Chemotherapy[b]** **N[f] = 245**
Subjects with one or more adverse events	203 (85.7)	203 (82.9)
Blood and lymphatic system disorders	111 (46.8)	90 (36.7)
Anaemia	57 (24.1)	36 (14.7)
Neutropenia	42 (17.7)	50 (20.4)
Thrombocytopenia	23 (9.7)	25 (10.2)
Febrile neutropenia	24 (10.1)	15 (6.1)
Leukopenia	6 (2.5)	12 (4.9)
Pancytopenia	2 (0.8)	3 (1.2)
Lymphopenia	1 (0.4)	2 (0.8)
Leukocytosis	0 (0.0)	2 (0.8)
Monocytopenia	0 (0.0)	1 (0.4)
Cardiac disorders	11 (4.6)	4 (1.6)
Myocardial infarction	3 (1.3)	2 (0.8)
Cardiac arrest	2 (0.8)	0 (0.0)
Cardiac failure	2 (0.8)	0 (0.0)
Acute coronary syndrome	1 (0.4)	0 (0.0)
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	1 (0.4)
Atrial fibrillation	1 (0.4)	0 (0.0)
Autoimmune myocarditis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cardiopulmonary failure	1 (0.4)	0 (0.0)
Myocardial ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0)	1 (0.4)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	2 (0.8)
Ear pain	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypoacusis	0 (0.0)	1 (0.4)
Endocrine disorders	2 (0.8)	0 (0.0)
Hypercalcaemia of malignancy	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypophysitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	59 (24.9)	42 (17.1)
Stomatitis	20 (8.4)	9 (3.7)
Nausea	13 (5.5)	14 (5.7)
Diarrhoea	8 (3.4)	6 (2.4)
Vomiting	9 (3.8)	4 (1.6)
Dysphagia	7 (3.0)	4 (1.6)
Abdominal pain	2 (0.8)	5 (2.0)
Oral pain	3 (1.3)	2 (0.8)
Colitis	1 (0.4)	2 (0.8)
Constipation	0 (0.0)	2 (0.8)
Gastric haemorrhage	1 (0.4)	1 (0.4)
Odynophagia	2 (0.8)	0 (0.0)
Oral cavity fistula	0 (0.0)	2 (0.8)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.8)
Abdominal distension	0 (0.0)	1 (0.4)
Abdominal pain upper	1 (0.4)	0 (0.0)
Aphthous ulcer	0 (0.0)	1 (0.4)
Colitis microscopic	1 (0.4)	0 (0.0)
Dental caries	0 (0.0)	1 (0.4)
Diarrhoea haemorrhagic	0 (0.0)	1 (0.4)
Dry mouth	1 (0.4)	0 (0.0)
Duodenal ulcer	0 (0.0)	1 (0.4)
Enteritis	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastric ulcer	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal toxicity	0 (0.0)	1 (0.4)

Intestinal perforation	0 (0.0)	1 (0.4)
Mouth haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumatosis intestinalis	1 (0.4)	0 (0.0)
Salivary hypersecretion	1 (0.4)	0 (0.0)
Tongue oedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Umbilical hernia	1 (0.4)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	59 (24.9)	33 (13.5)
Mucosal inflammation	25 (10.5)	13 (5.3)
Fatigue	20 (8.4)	12 (4.9)
Asthenia	9 (3.8)	7 (2.9)
Death	2 (0.8)	2 (0.8)
General physical health deterioration	0 (0.0)	3 (1.2)
Multiple organ dysfunction syndrome	2 (0.8)	0 (0.0)
Pain	2 (0.8)	0 (0.0)
Pyrexia	2 (0.8)	0 (0.0)
Complication associated with device	1 (0.4)	0 (0.0)
Malaise	1 (0.4)	0 (0.0)
Oedema peripheral	0 (0.0)	1 (0.4)
Peripheral swelling	1 (0.4)	0 (0.0)
Physical deconditioning	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumatosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Sudden death	1 (0.4)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	1 (0.4)	3 (1.2)
Autoimmune hepatitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cholecystitis acute	0 (0.0)	1 (0.4)
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	1 (0.4)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	1 (0.4)
Immune system disorders	1 (0.4)	4 (1.6)
Hypersensitivity	1 (0.4)	2 (0.8)
Anaphylactic reaction	0 (0.0)	2 (0.8)
Infections and infestations	55 (23.2)	48 (19.6)
Pneumonia	15 (6.3)	16 (6.5)
Septic shock	5 (2.1)	2 (0.8)
Lung infection	5 (2.1)	1 (0.4)
Sepsis	4 (1.7)	2 (0.8)
Urinary tract infection	3 (1.3)	3 (1.2)
Respiratory tract infection	3 (1.3)	2 (0.8)
Cellulitis	2 (0.8)	2 (0.8)
Osteomyelitis	0 (0.0)	4 (1.6)
Stoma site infection	2 (0.8)	2 (0.8)
Vascular device infection	1 (0.4)	3 (1.2)
Bronchitis	2 (0.8)	1 (0.4)
Lower respiratory tract infection	1 (0.4)	2 (0.8)
Abdominal infection	0 (0.0)	2 (0.8)
Candida infection	2 (0.8)	0 (0.0)
Infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Upper respiratory tract infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Abscess limb	0 (0.0)	1 (0.4)
Abscess neck	0 (0.0)	1 (0.4)
Arthritis bacterial	1 (0.4)	0 (0.0)
Atypical pneumonia	1 (0.4)	0 (0.0)
Bacterial infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Clostridium difficile colitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cytomegalovirus gastrointestinal infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Device related infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Device related sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Escherichia bacteraemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Escherichia infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Fungal infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Furuncle	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastroenteritis	1 (0.4)	0 (0.0)

Gastroenteritis norovirus	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastrointestinal viral infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Herpes virus infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Herpes zoster	1 (0.4)	0 (0.0)
Infected fistula	1 (0.4)	0 (0.0)
Klebsiella sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Lung infection pseudomonal	0 (0.0)	1 (0.4)
Neutropenic sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Oral herpes	1 (0.4)	0 (0.0)
Otitis media	1 (0.4)	0 (0.0)
Penile infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Periodontitis	0 (0.0)	1 (0.4)
Pneumonia staphylococcal	1 (0.4)	0 (0.0)
Pulmonary sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Skin infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Soft tissue infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Staphylococcal infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Staphylococcal sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Tooth infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Tracheobronchitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Tracheostomy infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Wound infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Wound sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (3.4)	9 (3.7)
Infusion related reaction	1 (0.4)	3 (1.2)
Fall	2 (0.8)	0 (0.0)
Femur fracture	0 (0.0)	2 (0.8)
Alcohol poisoning	1 (0.4)	0 (0.0)
Ankle fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Arterial injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal stoma complication	0 (0.0)	1 (0.4)
Heat stroke	0 (0.0)	1 (0.4)
Hip fracture	0 (0.0)	1 (0.4)
Osteoradionecrosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Tibia fracture	1 (0.4)	0 (0.0)
Vascular access complication	1 (0.4)	0 (0.0)
Investigations	64 (27.0)	55 (22.4)
Neutrophil count decreased	27 (11.4)	35 (14.3)
White blood cell count decreased	14 (5.9)	24 (9.8)
Platelet count decreased	15 (6.3)	8 (3.3)
Lymphocyte count decreased	9 (3.8)	7 (2.9)
Weight decreased	8 (3.4)	2 (0.8)
Alanine aminotransferase increased	3 (1.3)	4 (1.6)
Aspartate aminotransferase increased	2 (0.8)	5 (2.0)
Haemoglobin decreased	2 (0.8)	1 (0.4)
Blood creatinine increased	2 (0.8)	0 (0.0)
Blood phosphorus decreased	0 (0.0)	2 (0.8)
Blood potassium decreased	0 (0.0)	2 (0.8)
C-reactive protein increased	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood bilirubin increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Blood calcium increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood lactate dehydrogenase increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood sodium decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood uric acid increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.4)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Immunoglobulins increased	1 (0.4)	0 (0.0)
International normalised ratio increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Lipase increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Neutrophil percentage decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Procalcitonin increased	1 (0.4)	0 (0.0)

Metabolism and nutrition disorders	63 (26.6)	59 (24.1)
Hyponatraemia	17 (7.2)	14 (5.7)
Hypokalaemia	16 (6.8)	14 (5.7)
Decreased appetite	12 (5.1)	7 (2.9)
Hypomagnesaemia	4 (1.7)	10 (4.1)
Dehydration	7 (3.0)	6 (2.4)
Hypercalcaemia	10 (4.2)	2 (0.8)
Hypophosphataemia	3 (1.3)	8 (3.3)
Hyperglycaemia	5 (2.1)	3 (1.2)
Hypocalcaemia	3 (1.3)	3 (1.2)
Hyperkalaemia	1 (0.4)	4 (1.6)
Electrolyte imbalance	2 (0.8)	0 (0.0)
Hypermagnesaemia	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypoalbuminaemia	2 (0.8)	0 (0.0)
Acidosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Cachexia	0 (0.0)	1 (0.4)
Hyperphosphataemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Hyperuricaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (2.1)	8 (3.3)
Neck pain	2 (0.8)	2 (0.8)
Muscular weakness	0 (0.0)	2 (0.8)
Trismus	1 (0.4)	1 (0.4)
Ankylosing spondylitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Fistula	0 (0.0)	1 (0.4)
Fistula discharge	0 (0.0)	1 (0.4)
Joint range of motion decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Myalgia	1 (0.4)	0 (0.0)
Osteopenia	1 (0.4)	0 (0.0)
Pain in jaw	0 (0.0)	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (3.8)	9 (3.7)
Tumour haemorrhage	5 (2.1)	5 (2.0)
Cancer pain	1 (0.4)	1 (0.4)
Infected neoplasm	1 (0.4)	1 (0.4)
Tumour pain	0 (0.0)	2 (0.8)
Metastases to bone	1 (0.4)	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (0.4)	0 (0.0)
Nervous system disorders	21 (8.9)	14 (5.7)
Syncope	5 (2.1)	7 (2.9)
Peripheral sensory neuropathy	3 (1.3)	1 (0.4)
Headache	2 (0.8)	1 (0.4)
Balance disorder	0 (0.0)	1 (0.4)
Carotid artery perforation	1 (0.4)	0 (0.0)
Carotid sinus syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Cerebral ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Cerebrovascular accident	0 (0.0)	1 (0.4)
Depressed level of consciousness	1 (0.4)	0 (0.0)
Dizziness	1 (0.4)	0 (0.0)
Drooling	1 (0.4)	0 (0.0)
Embolic stroke	1 (0.4)	0 (0.0)
Hemiparesis	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypersomnia	0 (0.0)	1 (0.4)
Neuropathy peripheral	0 (0.0)	1 (0.4)
Peripheral motor neuropathy	1 (0.4)	0 (0.0)
Presyncope	1 (0.4)	0 (0.0)
Restless legs syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Seizure	1 (0.4)	0 (0.0)
Spinal cord compression	1 (0.4)	0 (0.0)
Toxic encephalopathy	1 (0.4)	0 (0.0)
Product issues	3 (1.3)	0 (0.0)
Device dislocation	2 (0.8)	0 (0.0)
Device occlusion	1 (0.4)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	2 (0.8)	3 (1.2)

Completed suicide	0 (0.0)	1 (0.4)
Confusional state	0 (0.0)	1 (0.4)
Delirium	0 (0.0)	1 (0.4)
Depression	1 (0.4)	0 (0.0)
Mania	1 (0.4)	0 (0.0)
Suicide attempt	1 (0.4)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	9 (3.8)	3 (1.2)
Acute kidney injury	5 (2.1)	1 (0.4)
Renal failure	1 (0.4)	2 (0.8)
Nephropathy toxic	1 (0.4)	0 (0.0)
Renal impairment	1 (0.4)	0 (0.0)
Renal injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	35 (14.8)	18 (7.3)
Pneumonia aspiration	9 (3.8)	3 (1.2)
Pulmonary embolism	6 (2.5)	6 (2.4)
Dyspnoea	4 (1.7)	2 (0.8)
Pneumonitis	3 (1.3)	2 (0.8)
Laryngeal oedema	4 (1.7)	0 (0.0)
Pleural effusion	3 (1.3)	0 (0.0)
Haemoptysis	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypoxia	1 (0.4)	1 (0.4)
Respiratory failure	1 (0.4)	1 (0.4)
Bronchial obstruction	1 (0.4)	0 (0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (0.4)	0 (0.0)
Epiglottic oedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	1 (0.4)	0 (0.0)
Lung infiltration	1 (0.4)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (0.4)
Pharyngeal haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Pharyngeal oedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Pneumothorax	1 (0.4)	0 (0.0)
Pulmonary artery thrombosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Pulmonary fibrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory tract haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.4)
Stridor	1 (0.4)	0 (0.0)
Throat irritation	1 (0.4)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (3.0)	24 (9.8)
Rash	1 (0.4)	16 (6.5)
Dermatitis acneiform	0 (0.0)	5 (2.0)
Skin reaction	1 (0.4)	1 (0.4)
Skin ulcer	1 (0.4)	1 (0.4)
Dry skin	0 (0.0)	1 (0.4)
Hyperhidrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0 (0.0)	1 (0.4)
Pruritus	0 (0.0)	1 (0.4)
Psoriasis	1 (0.4)	0 (0.0)
Rash generalised	1 (0.4)	0 (0.0)
Swelling face	1 (0.4)	0 (0.0)
Vascular disorders	22 (9.3)	12 (4.9)
Hypertension	7 (3.0)	4 (1.6)
Hypotension	6 (2.5)	5 (2.0)
Embolism	3 (1.3)	0 (0.0)
Deep vein thrombosis	1 (0.4)	1 (0.4)
Haematoma	1 (0.4)	0 (0.0)
Haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Lymphoedema	1 (0.4)	0 (0.0)
Neurogenic shock	0 (0.0)	1 (0.4)
Orthostatic hypotension	1 (0.4)	0 (0.0)
Thrombosis	0 (0.0)	1 (0.4)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)
d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding
e: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded
f: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred terms.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)

Tabelle 4G-37: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Subjects with Event[c] n (%)**	
System Organ Class[d] **PT[e]**	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]** **N[f] = 237**	**Cetuximab + Chemotherapy[b]** **N[f] = 245**
Subjects with one or more adverse events	82 (34.6)	67 (27.3)
Blood and lymphatic system disorders	12 (5.1)	5 (2.0)
Neutropenia	4 (1.7)	3 (1.2)
Febrile neutropenia	4 (1.7)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	3 (1.3)	0 (0.0)
Anaemia	1 (0.4)	2 (0.8)
Cardiac disorders	5 (2.1)	3 (1.2)
Myocardial infarction	2 (0.8)	2 (0.8)
Cardiac arrest	2 (0.8)	0 (0.0)
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	1 (0.4)
Autoimmune myocarditis	1 (0.4)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	3 (1.3)	6 (2.4)
Tinnitus	2 (0.8)	3 (1.2)
Hypoacusis	1 (0.4)	3 (1.2)
Gastrointestinal disorders	10 (4.2)	8 (3.3)
Nausea	2 (0.8)	2 (0.8)
Stomatitis	2 (0.8)	1 (0.4)
Colitis	1 (0.4)	1 (0.4)
Diarrhoea	0 (0.0)	2 (0.8)
Abdominal pain upper	1 (0.4)	0 (0.0)
Chapped lips	0 (0.0)	1 (0.4)
Dysphagia	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastric haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastric perforation	1 (0.4)	0 (0.0)
Gastrointestinal toxicity	0 (0.0)	1 (0.4)
Pneumoperitoneum	0 (0.0)	1 (0.4)
Umbilical hernia	1 (0.4)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	10 (4.2)	9 (3.7)
Mucosal inflammation	5 (2.1)	1 (0.4)
Death	1 (0.4)	2 (0.8)
Fatigue	0 (0.0)	3 (1.2)
Asthenia	1 (0.4)	1 (0.4)
Drug intolerance	0 (0.0)	1 (0.4)
General physical health deterioration	0 (0.0)	1 (0.4)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.4)	0 (0.0)
Physical deconditioning	1 (0.4)	0 (0.0)
Sudden death	1 (0.4)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	1 (0.4)	0 (0.0)
Autoimmune hepatitis	1 (0.4)	0 (0.0)
Immune system disorders	1 (0.4)	5 (2.0)
Hypersensitivity	1 (0.4)	3 (1.2)
Anaphylactic reaction	0 (0.0)	2 (0.8)
Infections and infestations	15 (6.3)	14 (5.7)

Pneumonia	6 (2.5)	5 (2.0)
Septic shock	4 (1.7)	2 (0.8)
Bronchitis	1 (0.4)	1 (0.4)
Osteomyelitis	0 (0.0)	2 (0.8)
Sepsis	1 (0.4)	1 (0.4)
Stoma site infection	1 (0.4)	1 (0.4)
Cytomegalovirus gastrointestinal infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Ear infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Fungal infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Infection	1 (0.4)	0 (0.0)
Lung infection pseudomonal	0 (0.0)	1 (0.4)
Neutropenic sepsis	0 (0.0)	1 (0.4)
Pulmonary sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)
Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	6 (2.4)
Infusion related reaction	0 (0.0)	5 (2.0)
Femur fracture	0 (0.0)	1 (0.4)
Investigations	7 (3.0)	4 (1.6)
Blood creatinine increased	4 (1.7)	1 (0.4)
Weight decreased	1 (0.4)	1 (0.4)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.4)	0 (0.0)
Blood urea increased	0 (0.0)	1 (0.4)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Platelet count decreased	0 (0.0)	1 (0.4)
Red blood cell count decreased	1 (0.4)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0.8)	3 (1.2)
Decreased appetite	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypomagnesaemia	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypercreatininaemia	0 (0.0)	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	1 (0.4)
Fistula	0 (0.0)	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.8)	2 (0.8)
Tumour haemorrhage	2 (0.8)	2 (0.8)
Nervous system disorders	9 (3.8)	0 (0.0)
Peripheral sensory neuropathy	3 (1.3)	0 (0.0)
Syncope	2 (0.8)	0 (0.0)
Carotid artery perforation	1 (0.4)	0 (0.0)
Cerebral ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
Embolic stroke	1 (0.4)	0 (0.0)
Peripheral motor neuropathy	1 (0.4)	0 (0.0)
Toxic encephalopathy	1 (0.4)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	1 (0.4)
Completed suicide	0 (0.0)	1 (0.4)
Renal and urinary disorders	6 (2.5)	5 (2.0)
Acute kidney injury	1 (0.4)	2 (0.8)
Renal failure	2 (0.8)	1 (0.4)
Renal impairment	1 (0.4)	1 (0.4)
Chronic kidney disease	0 (0.0)	1 (0.4)
Nephropathy toxic	1 (0.4)	0 (0.0)
Renal injury	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (4.6)	8 (3.3)
Pneumonitis	3 (1.3)	1 (0.4)
Pneumonia aspiration	4 (1.7)	0 (0.0)
Pulmonary embolism	1 (0.4)	2 (0.8)
Dyspnoea	2 (0.8)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypoxia	0 (0.0)	1 (0.4)
Pulmonary artery thrombosis	0 (0.0)	1 (0.4)
Pulmonary fibrosis	1 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.4)
Respiratory tract haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.4)

Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	9 (3.7)
Rash	0 (0.0)	6 (2.4)
Dermatitis acneiform	0 (0.0)	2 (0.8)
Dry skin	0 (0.0)	1 (0.4)
Pruritus	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin fissures	0 (0.0)	1 (0.4)
Vascular disorders	2 (0.8)	2 (0.8)
Embolism	0 (0.0)	1 (0.4)
Haemorrhage	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypertension	0 (0.0)	1 (0.4)
Ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)

d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding

e: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded

f: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred terms.

Anhang 4-G3: Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2.2 die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die ein nicht signifikanter Interaktionstest (p ≥ 0,05) vorliegt, dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (25. Februar 2019).

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4G-38: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
Overall Survival	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	188	138 (73.4)	13.6 [11.4; 15.9]	203	183 (90.1)	10.9 [9.7; 12.2]	0.66 [0.52; 0.82]	< 0.001	0.474 (0.00 %)
Female	54	39 (72.2)	11.3 [7.1; 21.5]	32	30 (93.8)	8.4 [6.2; 13.9]	0.54 [0.32; 0.89]	0.016	
Age									
< 65 years	153	116 (75.8)	13.2 [9.9; 15.4]	152	135 (88.8)	10.7 [9.2; 12.1]	0.74 [0.57; 0.95]	0.018	0.170 (46.78 %)
≥ 65 years	89	61 (68.5)	14.5 [10.5; 21.5]	83	78 (94.0)	9.3 [8.3; 13.0]	0.54 [0.39; 0.77]	< 0.001	
ECOG									
0	92	59 (64.1)	17.7 [13.5; 23.1]	94	80 (85.1)	14.3 [11.0; 17.6]	0.66 [0.47; 0.93]	0.018	0.956 (0.00 %)
1	150	118 (78.7)	11.3 [9.3; 14.4]	141	133 (94.3)	9.0 [8.2; 10.1]	0.66 [0.51; 0.85]	0.001	
Geographic Region									
North America	53	34 (64.2)	15.3 [9.3; 28.3]	51	45 (88.2)	12.3 [8.6; 19.1]	0.59 [0.38; 0.93]	0.024	0.171 (43.37 %)
Europe	76	51 (67.1)	17.7 [13.2; 22.7]	82	76 (92.7)	11.1 [9.0; 13.9]	0.51 [0.35; 0.73]	< 0.001	
Rest of World	113	92 (81.4)	10.4 [9.1; 13.6]	102	92 (90.2)	9.4 [8.2; 11.4]	0.79 [0.59; 1.05]	0.103	
HPV Status									
Positive	53	31 (58.5)	23.9 [15.9; -]	50	40 (80.0)	17.6 [12.3; 21.3]	0.47 [0.29; 0.77]	0.003	0.166 (48.00 %)
Negative	189	146 (77.2)	11.3 [9.3; 13.6]	185	173 (93.5)	9.7 [8.8; 10.9]	0.69 [0.55; 0.86]	0.001	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	176	130 (73.9)	13.6 [10.4; 15.9]	173	158 (91.3)	10.1 [8.8; 11.4]	0.62 [0.49; 0.78]	< 0.001	0.420 (0.00 %)

TPS ≥ 50 %	66	47 (71.2)	13.5 [9.3; 16.6]	62	55 (88.7)	12.2 [8.9; 15.9]	0.75 [0.50; 1.11]	0.145	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	115	92 (80.0)	12.6 [9.4; 15.3]	123	113 (91.9)	10.1 [8.7; 12.1]	0.72 [0.54; 0.95]	0.021	0.406 (0.00 %)
CPS ≥ 20	126	84 (66.7)	14.7 [10.3; 19.3]	110	98 (89.1)	11.0 [9.2; 13.0]	0.60 [0.45; 0.82]	< 0.001	
Smoking Status									
Never	50	36 (72.0)	12.6 [8.2; 19.3]	58	53 (91.4)	8.8 [8.0; 12.2]	0.61 [0.39; 0.95]	0.028	0.553 (0.00 %)
Former	143	110 (76.9)	13.6 [10.2; 15.4]	142	127 (89.4)	10.1 [8.8; 12.1]	0.75 [0.58; 0.97]	0.030	
Current	49	31 (63.3)	15.7 [9.3; 28.3]	33	31 (93.9)	12.4 [11.0; 15.1]	0.58 [0.35; 0.96]	0.035	
Disease Status									
Metastatic	173	121 (69.9)	14.0 [10.7; 16.2]	154	140 (90.9)	10.1 [8.6; 11.5]	0.59 [0.46; 0.77]	< 0.001	0.157 (50.00 %)
Recurrent	65	54 (83.1)	13.4 [8.5; 15.3]	78	71 (91.0)	11.0 [8.8; 13.0]	0.82 [0.57; 1.17]	0.271	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: intention-to-treat population with CPS≥1

d: From product-limit (Kaplan-Meier) method

e: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. In case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status. In case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status until event count in every stratum is ≥5

f: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4G-39: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
Time to Subsequent Therapy or Death	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	188	158 (84.0)	8.3 [7.1; 9.8]	203	195 (96.1)	7.0 [6.5; 8.0]	0.65 [0.52; 0.81]	< 0.001	0.663 (0.00 %)
Female	54	45 (83.3)	7.6 [5.0; 9.4]	32	31 (96.9)	6.4 [3.7; 9.0]	0.73 [0.45; 1.18]	0.197	
ECOG									
0	92	74 (80.4)	9.3 [7.3; 10.9]	94	87 (92.6)	8.0 [6.9; 8.8]	0.78 [0.57; 1.06]	0.114	0.325 (0.00 %)
1	150	129 (86.0)	7.6 [6.5; 8.9]	141	139 (98.6)	6.6 [5.7; 7.4]	0.64 [0.50; 0.81]	< 0.001	
Geographic Region									
North America	53	45 (84.9)	8.5 [3.8; 11.4]	51	48 (94.1)	6.9 [5.5; 9.7]	0.72 [0.47; 1.09]	0.121	0.103 (56.02 %)
Europe	76	60 (78.9)	9.9 [7.1; 13.6]	82	81 (98.8)	7.1 [5.5; 8.7]	0.50 [0.35; 0.72]	< 0.001	
Rest of World	113	98 (86.7)	7.3 [6.7; 8.2]	102	97 (95.1)	6.9 [6.4; 7.9]	0.82 [0.62; 1.09]	0.180	
HPV Status									
Positive	53	44 (83.0)	9.7 [7.9; 14.3]	50	46 (92.0)	6.9 [5.5; 8.9]	0.61 [0.39; 0.94]	0.025	0.597 (0.00 %)
Negative	189	159 (84.1)	7.3 [6.7; 8.5]	185	180 (97.3)	7.0 [6.4; 8.0]	0.69 [0.56; 0.86]	< 0.001	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	176	154 (87.5)	8.0 [7.1; 9.4]	173	166 (96.0)	6.9 [6.3; 7.9]	0.69 [0.55; 0.86]	0.001	0.754 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	66	49 (74.2)	7.7 [5.8; 12.7]	62	60 (96.8)	7.5 [5.4; 9.7]	0.64 [0.43; 0.95]	0.025	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	115	104 (90.4)	7.6 [6.7; 9.3]	123	119 (96.7)	6.8 [6.1; 7.5]	0.71 [0.54; 0.93]	0.012	0.657 (0.00 %)
CPS ≥ 20	126	98 (77.8)	8.4 [7.1; 10.2]	110	105 (95.5)	8.0 [6.4; 9.4]	0.65 [0.49; 0.86]	0.003	
Smoking Status									
Never	50	40 (80.0)	8.4 [5.3; 10.6]	58	55 (94.8)	6.7 [4.7; 8.8]	0.67 [0.44; 1.02]	0.061	0.991 (0.00 %)
Former	143	123 (86.0)	7.7 [6.7; 9.0]	142	136 (95.8)	6.9 [5.8; 7.9]	0.69 [0.54; 0.89]	0.005	

Current	49	40 (81.6)	7.9 [6.6; 11.3]	33	33 (100.0)	8.3 [6.6; 11.7]	0.68 [0.42; 1.10]	0.117	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. In case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status. In case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status until event count in every stratum is ≥5
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4G-40: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
Time to Subsequent Therapy	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	188	83 (44.1)	14.4 [10.9; 26.2]	203	119 (58.6)	8.5 [7.9; 9.8]	0.56 [0.42; 0.75]	< 0.001	0.227 (31.39 %)
Female	54	22 (40.7)	10.7 [8.9; -]	32	14 (43.8)	10.8 [5.7; -]	0.89 [0.45; 1.77]	0.740	
ECOG									
0	92	49 (53.3)	12.0 [9.7; 25.6]	94	55 (58.5)	9.4 [8.0; 10.8]	0.80 [0.54; 1.18]	0.265	0.064 (70.77 %)
1	150	56 (37.3)	17.0 [10.6; 31.7]	141	78 (55.3)	8.3 [7.4; 10.4]	0.49 [0.34; 0.70]	< 0.001	
Geographic Region									
North America	53	23 (43.4)	14.7 [8.5; -]	51	33 (64.7)	9.7 [6.1; 11.7]	0.53 [0.31; 0.92]	0.025	0.547 (0.00 %)
Europe	76	34 (44.7)	17.0 [11.0; 29.0]	82	45 (54.9)	8.9 [6.9; 12.0]	0.49 [0.30; 0.79]	0.004	
Rest of World	113	48 (42.5)	10.3 [8.7; 23.3]	102	55 (53.9)	8.1 [7.6; 9.7]	0.68 [0.46; 1.00]	0.049	
HPV Status									
Positive	53	35 (66.0)	10.3 [8.9; 17.7]	50	31 (62.0)	8.0 [6.1; 12.0]	0.74 [0.45; 1.23]	0.249	0.337 (0.00 %)
Negative	189	70 (37.0)	14.8 [10.9; -]	185	102 (55.1)	8.7 [7.9; 10.2]	0.55 [0.40; 0.76]	< 0.001	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	176	82 (46.6)	12.4 [9.9; 17.7]	173	91 (52.6)	8.9 [7.9; 10.2]	0.68 [0.50; 0.92]	0.014	0.125 (57.53 %)
TPS ≥ 50 %	66	23 (34.8)	31.7 [9.4; -]	62	42 (67.7)	8.2 [6.7; 10.5]	0.42 [0.25; 0.72]	0.001	
PD-L1 CPS									

CPS < 20	115	54 (47.0)	10.7 [9.5; 14.1]	123	72 (58.5)	8.0 [7.0; 9.1]	0.60 [0.42; 0.86]	0.006	0.854 (0.00 %)
CPS ≥ 20	126	50 (39.7)	25.6 [14.4; -]	110	60 (54.5)	10.4 [8.1; 12.3]	0.57 [0.39; 0.84]	0.005	
Smoking Status									
Never	50	19 (38.0)	29.0 [9.8; -]	58	30 (51.7)	9.7 [6.9; 11.9]	0.55 [0.30; 0.99]	0.044	0.940 (0.00 %)
Former	143	65 (45.5)	13.7 [9.9; 20.7]	142	84 (59.2)	8.1 [7.4; 9.7]	0.60 [0.43; 0.83]	0.002	
Current	49	21 (42.9)	17.7 [7.9; -]	33	19 (57.6)	11.7 [6.9; 15.5]	0.64 [0.33; 1.21]	0.169	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1

d: From product-limit (Kaplan-Meier) method

e: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. In case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status. In case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status until event count in every stratum is ≥5

f: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4G-41: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Erschöpfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Fatigue	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Age									
< 65 years	144	51 (35.4)	Not reached [5.5; -]	139	49 (35.3)	10.6 [4.9; -]	1.08 [0.72; 1.62]	0.693	0.875 (0.00 %)
≥ 65 years	87	42 (48.3)	4.0 [2.1; 9.3]	81	36 (44.4)	4.5 [2.1; -]	1.03 [0.65; 1.65]	0.894	
ECOG									
0	91	41 (45.1)	7.5 [2.4; -]	88	41 (46.6)	4.6 [2.1; -]	0.89 [0.58; 1.38]	0.610	0.279 (14.50 %)
1	140	52 (37.1)	9.3 [2.8; -]	132	44 (33.3)	10.6 [4.9; -]	1.24 [0.82; 1.87]	0.300	
Geographic Region									
North America	51	14 (27.5)	Not reached [2.3; -]	46	22 (47.8)	3.5 [1.8; -]	0.82 [0.41; 1.66]	0.586	0.345 (6.09 %)
Europe	75	29 (38.7)	12.2 [2.2; -]	79	30 (38.0)	7.6 [2.1; -]	0.98 [0.57; 1.67]	0.933	
Rest of World	105	50 (47.6)	6.5 [2.6; 10.6]	95	33 (34.7)	10.6 [5.3; -]	1.43 [0.91; 2.25]	0.118	
HPV Status									
Positive	51	21 (41.2)	Not reached [2.4; -]	46	22 (47.8)	2.3 [1.4; -]	0.66 [0.35; 1.23]	0.193	0.109 (61.03 %)
Negative	180	72 (40.0)	7.0 [3.4; -]	174	63 (36.2)	10.6 [4.6; -]	1.18 [0.84; 1.66]	0.336	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	64 (37.9)	10.6 [5.5; -]	161	59 (36.6)	7.9 [4.6; -]	1.00 [0.70; 1.43]	0.997	0.533 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	29 (46.8)	2.5 [1.4; -]	59	26 (44.1)	7.5 [2.0; -]	1.23 [0.72; 2.10]	0.455	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	43 (39.1)	9.3 [3.4; -]	117	43 (36.8)	7.6 [4.5; -]	0.98 [0.64; 1.50]	0.911	0.620 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	49 (40.8)	7.0 [2.4; -]	101	41 (40.6)	Not reached [2.5; -]	1.14 [0.75; 1.73]	0.551	
Race									
White	171	61 (35.7)	Not reached [3.7; -]	159	58 (36.5)	7.6 [4.6; -]	0.99 [0.68; 1.42]	0.945	0.390 (0.00 %)
Non-White	60	32 (53.3)	5.1 [2.1; 7.5]	60	27 (45.0)	7.9 [2.1; -]	1.32 [0.76; 2.28]	0.323	
Smoking Status									
Never	45	20 (44.4)	5.5 [1.4; -]	56	24 (42.9)	7.6 [2.1; -]	0.99 [0.53; 1.85]	0.981	0.637 (0.00 %)

Former	137	60 (43.8)	6.6 [2.6; -]	132	49 (37.1)	10.6 [4.5; -]	1.19 [0.81; 1.75]	0.384	
Current	49	13 (26.5)	Not reached [7.0; -]	31	12 (38.7)	Not reached [3.4; -]	0.79 [0.35; 1.75]	0.556	
Disease Status									
Metastatic	164	58 (35.4)	Not reached [6.6; -]	143	53 (37.1)	Not reached [4.6; -]	0.96 [0.66; 1.40]	0.832	0.310 (3.10 %)
Recurrent	63	33 (52.4)	2.8 [1.6; 6.7]	74	31 (41.9)	5.3 [2.5; -]	1.34 [0.80; 2.25]	0.270	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4G-42: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	52 (29.1)	Not reached [12.4; -]	190	50 (26.3)	Not reached [-; -]	1.05 [0.71; 1.55]	0.814	0.128 (56.91 %)
Female	52	15 (28.8)	Not reached [3.8; -]	30	4 (13.3)	Not reached [-; -]	2.67 [0.86; 8.35]	0.090	
Age									
< 65 years	144	49 (34.0)	Not reached [6.0; -]	139	37 (26.6)	Not reached [-; -]	1.35 [0.88; 2.08]	0.173	0.245 (25.94 %)
≥ 65 years	87	18 (20.7)	Not reached [-; -]	81	17 (21.0)	Not reached [7.5; -]	0.83 [0.42; 1.66]	0.604	
ECOG									
0	91	28 (30.8)	Not reached [9.4; -]	88	21 (23.9)	Not reached [-; -]	1.24 [0.70; 2.19]	0.455	0.763 (0.00 %)
1	140	39 (27.9)	Not reached [12.4; -]	132	33 (25.0)	Not reached [-; -]	1.11 [0.69; 1.78]	0.670	
Geographic Region									
North America	51	12 (23.5)	Not reached [7.6; -]	46	12 (26.1)	Not reached [-; -]	1.03 [0.45; 2.38]	0.937	0.329 (10.08 %)
Europe	75	29 (38.7)	Not reached [3.5; -]	79	17 (21.5)	Not reached [-; -]	1.72 [0.93; 3.17]	0.081	
Rest of World	105	26 (24.8)	Not reached [12.4; -]	95	25 (26.3)	Not reached [-; -]	0.93 [0.53; 1.64]	0.807	

HPV Status									
Positive	51	20 (39.2)	Not reached [3.1; -]	46	10 (21.7)	Not reached [-; -]	1.77 [0.82; 3.82]	0.149	0.254 (22.99 %)
Negative	180	47 (26.1)	Not reached [12.4; -]	174	44 (25.3)	Not reached [-; -]	1.06 [0.70; 1.60]	0.780	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	52 (30.8)	Not reached [9.4; -]	161	39 (24.2)	Not reached [-; -]	1.26 [0.83; 1.91]	0.284	0.584 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	15 (24.2)	Not reached [6.0; -]	59	15 (25.4)	Not reached [-; -]	1.00 [0.49; 2.04]	0.992	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	33 (30.0)	Not reached [9.4; -]	117	28 (23.9)	Not reached [-; -]	1.23 [0.74; 2.05]	0.417	0.660 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	33 (27.5)	Not reached [-; -]	101	26 (25.7)	Not reached [-; -]	1.05 [0.62; 1.77]	0.862	
Race									
White	171	49 (28.7)	Not reached [12.4; -]	159	37 (23.3)	Not reached [-; -]	1.23 [0.80; 1.90]	0.342	0.661 (0.00 %)
Non-White	60	18 (30.0)	Not reached [9.4; -]	60	17 (28.3)	Not reached [7.5; -]	1.03 [0.52; 2.05]	0.938	
Smoking Status									
Never	45	14 (31.1)	Not reached [4.5; -]	56	13 (23.2)	Not reached [-; -]	1.31 [0.58; 2.97]	0.511	0.671 (0.00 %)
Former	137	43 (31.4)	Not reached [9.4; -]	132	32 (24.2)	Not reached [-; -]	1.27 [0.80; 2.04]	0.311	
Current	49	10 (20.4)	Not reached [-; -]	31	9 (29.0)	Not reached [3.5; -]	0.82 [0.33; 2.03]	0.661	
Disease Status									
Metastatic	164	43 (26.2)	Not reached [-; -]	143	37 (25.9)	Not reached [-; -]	1.03 [0.66; 1.61]	0.903	0.130 (56.32 %)
Recurrent	63	23 (36.5)	9.4 [3.1; -]	74	16 (21.6)	Not reached [-; -]	1.91 [0.98; 3.69]	0.056	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-43: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Pain	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	47 (26.3)	Not reached [10.0; -]	190	38 (20.0)	Not reached [-; -]	1.30 [0.84; 2.02]	0.234	0.558 (0.00 %)
Female	52	14 (26.9)	Not reached [3.7; -]	30	6 (20.0)	Not reached [5.6; -]	1.81 [0.67; 4.89]	0.246	
Age									
< 65 years	144	36 (25.0)	Not reached [10.0; -]	139	25 (18.0)	Not reached [-; -]	1.48 [0.87; 2.49]	0.146	0.682 (0.00 %)
≥ 65 years	87	25 (28.7)	Not reached [7.2; -]	81	19 (23.5)	9.0 [6.3; -]	1.24 [0.67; 2.32]	0.493	
ECOG									
0	91	28 (30.8)	Not reached [9.0; -]	88	20 (22.7)	Not reached [-; -]	1.39 [0.78; 2.48]	0.258	0.972 (0.00 %)
1	140	33 (23.6)	Not reached [9.4; -]	132	24 (18.2)	Not reached [9.0; -]	1.37 [0.80; 2.36]	0.247	
Geographic Region									
North America	51	10 (19.6)	Not reached [-; -]	46	10 (21.7)	Not reached [9.0; -]	1.51 [0.59; 3.85]	0.392	0.380 (0.00 %)
Europe	75	20 (26.7)	Not reached [9.0; -]	79	10 (12.7)	Not reached [-; -]	2.23 [1.02; 4.87]	0.044	
Rest of World	105	31 (29.5)	10.6 [9.0; -]	95	24 (25.3)	Not reached [8.0; -]	1.14 [0.66; 1.96]	0.648	
HPV Status									
Positive	51	13 (25.5)	Not reached [10.6; -]	46	13 (28.3)	Not reached [5.3; -]	0.75 [0.33; 1.68]	0.479	0.116 (59.42 %)
Negative	180	48 (26.7)	Not reached [9.4; -]	174	31 (17.8)	Not reached [-; -]	1.57 [1.00; 2.47]	0.052	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	46 (27.2)	Not reached [10.0; -]	161	29 (18.0)	Not reached [-; -]	1.49 [0.93; 2.39]	0.098	0.485 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	15 (24.2)	Not reached [9.0; -]	59	15 (25.4)	Not reached [8.0; -]	1.09 [0.53; 2.26]	0.809	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	30 (27.3)	Not reached [7.6; -]	117	20 (17.1)	Not reached [10.6; -]	1.63 [0.92; 2.87]	0.092	0.290 (10.75 %)
CPS ≥ 20	120	30 (25.0)	Not reached [-; -]	101	24 (23.8)	Not reached [9.0; -]	1.06 [0.62; 1.84]	0.824	
Race									
White	171	42 (24.6)	Not reached [-; -]	159	30 (18.9)	Not reached [-; -]	1.32 [0.82; 2.13]	0.259	0.288 (11.39 %)
Non-White	60	19	Not reached	60	14	Not reached	2.13	0.047	

		(31.7)	[5.8; -]		(23.3)	[8.0; -]	[1.01; 4.51]		
Smoking Status									
Never	45	11 (24.4)	Not reached [7.6; -]	56	8 (14.3)	Not reached [-; -]	2.18 [0.86; 5.56]	0.102	0.376 (0.00 %)
Former	137	38 (27.7)	Not reached [9.4; -]	132	31 (23.5)	Not reached [8.0; -]	1.05 [0.64; 1.73]	0.840	
Current	49	12 (24.5)	Not reached [7.2; -]	31	5 (16.1)	Not reached [-; -]	1.54 [0.52; 4.59]	0.440	
Disease Status									
Metastatic	164	42 (25.6)	Not reached [-; -]	143	32 (22.4)	Not reached [-; -]	1.20 [0.74; 1.93]	0.454	0.138 (54.56 %)
Recurrent	63	18 (28.6)	Not reached [7.6; -]	74	12 (16.2)	Not reached [10.6; -]	2.39 [1.10; 5.20]	0.028	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Tabelle 4G-44: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	41 (22.9)	Not reached [12.3; -]	190	29 (15.3)	Not reached [-; -]	1.40 [0.86; 2.28]	0.171	0.478 (0.00 %)
Female	52	13 (25.0)	Not reached [3.7; -]	30	4 (13.3)	Not reached [-; -]	2.22 [0.69; 7.17]	0.182	
Age									
< 65 years	144	39 (27.1)	Not reached [10.9; -]	139	21 (15.1)	Not reached [10.6; -]	1.97 [1.14; 3.38]	0.015	0.177 (45.02 %)
≥ 65 years	87	15 (17.2)	Not reached [-; -]	81	12 (14.8)	Not reached [-; -]	1.02 [0.46; 2.24]	0.966	
ECOG									
0	91	22 (24.2)	Not reached [-; -]	88	10 (11.4)	Not reached [-; -]	2.13 [1.00; 4.54]	0.049	0.322 (0.00 %)
1	140	32 (22.9)	Not reached [10.4; -]	132	23 (17.4)	Not reached [8.8; -]	1.33 [0.77; 2.30]	0.303	
Geographic Region									
North America	51	10 (19.6)	Not reached [8.3; -]	46	9 (19.6)	Not reached [6.2; -]	1.09 [0.43; 2.80]	0.853	0.232 (31.54 %)

Europe	75	16 (21.3)	Not reached [-; -]	79	13 (16.5)	Not reached [-; -]	1.09 [0.51; 2.35]	0.818	
Rest of World	105	28 (26.7)	Not reached [10.3; -]	95	11 (11.6)	Not reached [-; -]	2.45 [1.20; 4.98]	0.013	
HPV Status									
Positive	51	16 (31.4)	Not reached [10.3; -]	46	11 (23.9)	Not reached [10.6; -]	1.20 [0.54; 2.67]	0.658	0.454 (0.00 %)
Negative	180	38 (21.1)	Not reached [12.3; -]	174	22 (12.6)	Not reached [-; -]	1.73 [1.02; 2.93]	0.043	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	41 (24.3)	Not reached [12.3; -]	161	23 (14.3)	Not reached [10.6; -]	1.69 [1.01; 2.83]	0.047	0.524 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	13 (21.0)	Not reached [10.7; -]	59	10 (16.9)	Not reached [-; -]	1.22 [0.52; 2.85]	0.641	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	28 (25.5)	12.3 [10.4; -]	117	15 (12.8)	Not reached [10.6; -]	2.05 [1.09; 3.86]	0.027	0.142 (53.70 %)
CPS ≥ 20	120	25 (20.8)	Not reached [-; -]	101	18 (17.8)	Not reached [10.6; -]	1.05 [0.57; 1.96]	0.871	
Smoking Status									
Never	45	10 (22.2)	Not reached [10.7; -]	56	7 (12.5)	Not reached [-; -]	1.85 [0.68; 5.05]	0.229	0.447 (0.00 %)
Former	137	30 (21.9)	Not reached [12.3; -]	132	20 (15.2)	Not reached [10.6; -]	1.22 [0.68; 2.21]	0.509	
Current	49	14 (28.6)	Not reached [3.7; -]	31	6 (19.4)	Not reached [-; -]	2.55 [0.90; 7.22]	0.079	
Disease Status									
Metastatic	164	38 (23.2)	Not reached [12.3; -]	143	20 (14.0)	Not reached [10.6; -]	1.66 [0.94; 2.90]	0.078	0.467 (0.00 %)
Recurrent	63	15 (23.8)	Not reached [8.5; -]	74	12 (16.2)	Not reached [-; -]	1.14 [0.49; 2.64]	0.766	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4G-45: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Insomnia	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	34 (19.0)	Not reached [-; -]	190	24 (12.6)	Not reached [-; -]	1.55 [0.92; 2.62]	0.102	0.538 (0.00 %)
Female	52	14 (26.9)	12.0 [4.9; -]	30	4 (13.3)	Not reached [-; -]	2.31 [0.73; 7.29]	0.155	
Age									
< 65 years	144	30 (20.8)	Not reached [12.0; -]	139	16 (11.5)	Not reached [-; -]	2.03 [1.09; 3.76]	0.025	0.209 (36.78 %)
≥ 65 years	87	18 (20.7)	Not reached [-; -]	81	12 (14.8)	Not reached [-; -]	1.08 [0.51; 2.30]	0.837	
ECOG									
0	91	18 (19.8)	Not reached [-; -]	88	12 (13.6)	Not reached [-; -]	1.41 [0.67; 2.93]	0.363	0.550 (0.00 %)
1	140	30 (21.4)	Not reached [-; -]	132	16 (12.1)	Not reached [-; -]	1.88 [1.02; 3.48]	0.044	
Geographic Region									
North America	51	10 (19.6)	Not reached [7.6; -]	46	5 (10.9)	Not reached [-; -]	2.79 [0.93; 8.34]	0.067	0.650 (0.00 %)
Europe	75	14 (18.7)	Not reached [-; -]	79	9 (11.4)	Not reached [-; -]	1.45 [0.61; 3.46]	0.398	
Rest of World	105	24 (22.9)	Not reached [12.0; -]	95	14 (14.7)	Not reached [-; -]	1.72 [0.88; 3.38]	0.115	
HPV Status									
Positive	51	11 (21.6)	Not reached [12.0; -]	46	8 (17.4)	Not reached [-; -]	0.95 [0.37; 2.45]	0.910	0.186 (42.80 %)
Negative	180	37 (20.6)	Not reached [-; -]	174	20 (11.5)	Not reached [-; -]	1.98 [1.15; 3.42]	0.014	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	38 (22.5)	Not reached [-; -]	161	24 (14.9)	Not reached [-; -]	1.51 [0.90; 2.53]	0.117	0.426 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	10 (16.1)	Not reached [-; -]	59	4 (6.8)	Not reached [-; -]	2.54 [0.79; 8.19]	0.118	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	26 (23.6)	Not reached [7.6; -]	117	15 (12.8)	Not reached [-; -]	1.96 [1.03; 3.70]	0.039	0.440 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	21 (17.5)	Not reached [-; -]	101	13 (12.9)	Not reached [-; -]	1.34 [0.66; 2.73]	0.412	
Race									
White	171	34 (19.9)	Not reached [-; -]	159	23 (14.5)	Not reached [-; -]	1.34 [0.79; 2.30]	0.279	0.119 (58.88 %)
Non-White	60	14	Not reached	60	5	Not reached	3.72	0.027	

		(23.3)	[-; -]		(8.3)	[-; -]	[1.16; 11.89]		
Smoking Status									
Never	45	13 (28.9)	Not reached [5.6; -]	56	7 (12.5)	Not reached [-; -]	2.76 [1.07; 7.17]	0.037	0.360 (2.09 %)
Former	137	27 (19.7)	Not reached [-; -]	132	18 (13.6)	Not reached [-; -]	1.27 [0.69; 2.34]	0.442	
Current	49	8 (16.3)	Not reached [-; -]	31	3 (9.7)	Not reached [-; -]	2.26 [0.59; 8.71]	0.235	
Disease Status									
Metastatic	164	34 (20.7)	Not reached [-; -]	143	17 (11.9)	Not reached [-; -]	1.80 [0.99; 3.26]	0.054	0.951 (0.00 %)
Recurrent	63	14 (22.2)	Not reached [7.6; -]	74	11 (14.9)	Not reached [-; -]	1.74 [0.76; 3.97]	0.188	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4G-46: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	49 (27.4)	Not reached [12.2; -]	190	48 (25.3)	Not reached [10.6; -]	1.09 [0.73; 1.63]	0.681	0.450 (0.00 %)
Female	52	15 (28.8)	Not reached [4.1; -]	30	8 (26.7)	Not reached [5.6; -]	1.61 [0.63; 4.07]	0.317	
Age									
< 65 years	144	39 (27.1)	Not reached [-; -]	139	29 (20.9)	Not reached [10.6; -]	1.36 [0.84; 2.22]	0.214	0.159 (49.48 %)
≥ 65 years	87	25 (28.7)	Not reached [12.2; -]	81	27 (33.3)	Not reached [4.0; -]	0.80 [0.45; 1.40]	0.432	
ECOG									
0	91	25 (27.5)	Not reached [12.2; -]	88	20 (22.7)	Not reached [-; -]	1.23 [0.68; 2.23]	0.486	0.713 (0.00 %)
1	140	39 (27.9)	Not reached [7.6; -]	132	36 (27.3)	10.6 [9.1; -]	1.07 [0.68; 1.69]	0.766	
Geographic Region									
North America	51	13 (25.5)	Not reached [3.7; -]	46	14 (30.4)	Not reached [5.8; -]	0.92 [0.42; 2.02]	0.826	0.483 (0.00 %)

Europe	75	21 (28.0)	Not reached [12.2; -]	79	21 (26.6)	Not reached [5.7; -]	0.87 [0.47; 1.60]	0.649	
Rest of World	105	30 (28.6)	Not reached [10.0; -]	95	21 (22.1)	Not reached [10.6; -]	1.40 [0.79; 2.46]	0.247	
HPV Status									
Positive	51	15 (29.4)	Not reached [-; -]	46	11 (23.9)	Not reached [5.8; -]	1.07 [0.48; 2.37]	0.866	0.976 (0.00 %)
Negative	180	49 (27.2)	Not reached [12.2; -]	174	45 (25.9)	Not reached [10.6; -]	1.09 [0.72; 1.63]	0.693	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	51 (30.2)	Not reached [10.0; -]	161	45 (28.0)	Not reached [9.1; -]	1.08 [0.72; 1.62]	0.695	0.777 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	13 (21.0)	Not reached [-; -]	59	11 (18.6)	Not reached [-; -]	1.23 [0.55; 2.77]	0.608	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	29 (26.4)	12.2 [10.0; -]	117	29 (24.8)	Not reached [10.6; -]	1.05 [0.63; 1.76]	0.853	0.864 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	34 (28.3)	Not reached [-; -]	101	27 (26.7)	Not reached [9.1; -]	1.12 [0.67; 1.87]	0.666	
Race									
White	171	42 (24.6)	Not reached [-; -]	159	40 (25.2)	Not reached [9.1; -]	1.02 [0.66; 1.57]	0.943	0.452 (0.00 %)
Non-White	60	22 (36.7)	10.0 [3.7; -]	60	16 (26.7)	Not reached [10.6; -]	1.39 [0.70; 2.74]	0.347	
Smoking Status									
Never	45	15 (33.3)	Not reached [3.6; -]	56	10 (17.9)	Not reached [-; -]	1.67 [0.74; 3.78]	0.216	0.477 (0.00 %)
Former	137	39 (28.5)	Not reached [12.2; -]	132	37 (28.0)	Not reached [9.1; -]	0.98 [0.62; 1.55]	0.920	
Current	49	10 (20.4)	Not reached [-; -]	31	9 (29.0)	Not reached [5.8; -]	0.88 [0.35; 2.20]	0.782	
Disease Status									
Metastatic	164	47 (28.7)	Not reached [12.2; -]	143	33 (23.1)	Not reached [-; -]	1.32 [0.84; 2.07]	0.233	0.143 (53.41 %)
Recurrent	63	17 (27.0)	Not reached [7.6; -]	74	23 (31.1)	Not reached [5.3; -]	0.72 [0.37; 1.41]	0.337	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4G-47: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Constipation	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	42 (23.5)	Not reached [-; -]	190	39 (20.5)	Not reached [-; -]	1.05 [0.67; 1.63]	0.838	0.275 (16.05 %)
Female	52	21 (40.4)	4.2 [1.9; -]	30	7 (23.3)	Not reached [6.5; -]	1.83 [0.74; 4.49]	0.188	
Age									
< 65 years	144	42 (29.2)	Not reached [8.9; -]	139	26 (18.7)	Not reached [-; -]	1.54 [0.93; 2.53]	0.094	0.149 (52.03 %)
≥ 65 years	87	21 (24.1)	Not reached [9.3; -]	81	20 (24.7)	Not reached [6.2; -]	0.85 [0.45; 1.60]	0.605	
ECOG									
0	91	26 (28.6)	Not reached [-; -]	88	22 (25.0)	Not reached [-; -]	1.03 [0.58; 1.82]	0.924	0.455 (0.00 %)
1	140	37 (26.4)	Not reached [9.3; -]	132	24 (18.2)	Not reached [-; -]	1.38 [0.82; 2.35]	0.229	
Geographic Region									
North America	51	15 (29.4)	9.3 [3.7; -]	46	10 (21.7)	Not reached [-; -]	1.84 [0.76; 4.45]	0.176	0.282 (21.03 %)
Europe	75	22 (29.3)	Not reached [7.4; -]	79	21 (26.6)	Not reached [5.3; -]	0.89 [0.48; 1.65]	0.719	
Rest of World	105	26 (24.8)	Not reached [10.6; -]	95	15 (15.8)	Not reached [-; -]	1.65 [0.86; 3.15]	0.130	
HPV Status									
Positive	51	20 (39.2)	10.6 [3.7; -]	46	14 (30.4)	Not reached [2.5; -]	0.98 [0.48; 1.99]	0.952	0.466 (0.00 %)
Negative	180	43 (23.9)	Not reached [-; -]	174	32 (18.4)	Not reached [-; -]	1.34 [0.85; 2.12]	0.212	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	44 (26.0)	Not reached [10.6; -]	161	36 (22.4)	Not reached [-; -]	1.02 [0.65; 1.59]	0.947	0.152 (51.25 %)
TPS ≥ 50 %	62	19 (30.6)	Not reached [5.1; -]	59	10 (16.9)	Not reached [-; -]	1.95 [0.90; 4.21]	0.090	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	29 (26.4)	Not reached [8.9; -]	117	26 (22.2)	Not reached [-; -]	1.05 [0.61; 1.79]	0.868	0.281 (13.99 %)
CPS ≥ 20	120	34 (28.3)	Not reached [-; -]	101	19 (18.8)	Not reached [-; -]	1.61 [0.91; 2.84]	0.101	
Race									
White	171	44 (25.7)	Not reached [-; -]	159	37 (23.3)	Not reached [-; -]	0.97 [0.62; 1.51]	0.897	0.089 (65.38 %)
Non-White	60	19	Not reached	60	9	Not reached	2.25	0.065	

		(31.7)	[4.4; -]		(15.0)	[-; -]	[0.95; 5.31]		
Smoking Status									
Never	45	17 (37.8)	8.9 [2.1; -]	56	16 (28.6)	Not reached [6.5; -]	1.20 [0.59; 2.46]	0.612	0.090 (58.47 %)
Former	137	32 (23.4)	Not reached [-; -]	132	28 (21.2)	Not reached [-; -]	1.00 [0.59; 1.70]	0.989	
Current	49	14 (28.6)	Not reached [4.4; -]	31	2 (6.5)	Not reached [-; -]	5.90 [1.33; 26.25]	0.020	
Disease Status									
Metastatic	164	48 (29.3)	Not reached [9.3; -]	143	31 (21.7)	Not reached [-; -]	1.33 [0.84; 2.11]	0.227	0.413 (0.00 %)
Recurrent	63	15 (23.8)	Not reached [10.6; -]	74	15 (20.3)	Not reached [-; -]	0.91 [0.42; 1.98]	0.816	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4G-48: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Diarrhea	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	21 (11.7)	Not reached [-; -]	190	31 (16.3)	Not reached [-; -]	0.62 [0.35; 1.08]	0.091	0.606 (0.00 %)
Female	52	5 (9.6)	Not reached [-; -]	30	2 (6.7)	Not reached [-; -]	1.01 [0.17; 6.14]	0.990	
Age									
< 65 years	144	19 (13.2)	Not reached [-; -]	139	19 (13.7)	Not reached [-; -]	0.90 [0.47; 1.72]	0.742	0.164 (48.34 %)
≥ 65 years	87	7 (8.0)	Not reached [-; -]	81	14 (17.3)	Not reached [7.6; -]	0.40 [0.16; 1.02]	0.054	
ECOG									
0	91	12 (13.2)	Not reached [-; -]	88	14 (15.9)	Not reached [-; -]	0.77 [0.36; 1.67]	0.507	0.620 (0.00 %)
1	140	14 (10.0)	Not reached [-; -]	132	19 (14.4)	Not reached [-; -]	0.59 [0.29; 1.20]	0.146	
Geographic Region									
North America	51	5 (9.8)	Not reached [-; -]	46	6 (13.0)	Not reached [7.6; -]	0.61 [0.17; 2.24]	0.458	0.583 (0.00 %)

Europe	75	9 (12.0)	Not reached [-; -]	79	9 (11.4)	Not reached [-; -]	1.09 [0.43; 2.76]	0.860	
Rest of World	105	12 (11.4)	Not reached [-; -]	95	18 (18.9)	Not reached [-; -]	0.59 [0.28; 1.24]	0.165	
HPV Status									
Positive	51	7 (13.7)	Not reached [-; -]	46	8 (17.4)	Not reached [-; -]	0.63 [0.22; 1.81]	0.388	0.884 (0.00 %)
Negative	180	19 (10.6)	Not reached [-; -]	174	25 (14.4)	Not reached [-; -]	0.69 [0.38; 1.25]	0.220	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	20 (11.8)	Not reached [-; -]	161	22 (13.7)	Not reached [-; -]	0.76 [0.41; 1.41]	0.387	0.423 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	6 (9.7)	Not reached [-; -]	59	11 (18.6)	Not reached [7.5; -]	0.47 [0.17; 1.29]	0.142	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	11 (10.0)	Not reached [-; -]	117	16 (13.7)	Not reached [-; -]	0.65 [0.30; 1.40]	0.267	0.757 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	14 (11.7)	Not reached [-; -]	101	17 (16.8)	Not reached [-; -]	0.55 [0.26; 1.15]	0.113	
Race									
White	171	17 (9.9)	Not reached [-; -]	159	22 (13.8)	Not reached [-; -]	0.61 [0.32; 1.17]	0.138	0.803 (0.00 %)
Non-White	60	9 (15.0)	Not reached [-; -]	60	11 (18.3)	Not reached [-; -]	0.71 [0.27; 1.90]	0.496	
Smoking Status									
Never	45	5 (11.1)	Not reached [-; -]	56	4 (7.1)	Not reached [-; -]	1.75 [0.46; 6.72]	0.412	0.227 (32.66 %)
Former	137	15 (10.9)	Not reached [-; -]	132	24 (18.2)	Not reached [-; -]	0.47 [0.24; 0.91]	0.025	
Current	49	6 (12.2)	Not reached [-; -]	31	5 (16.1)	Not reached [7.5; -]	0.59 [0.17; 2.10]	0.416	
Disease Status									
Metastatic	164	18 (11.0)	Not reached [-; -]	143	21 (14.7)	Not reached [-; -]	0.66 [0.35; 1.26]	0.212	0.810 (0.00 %)
Recurrent	63	8 (12.7)	Not reached [-; -]	74	11 (14.9)	Not reached [-; -]	0.77 [0.29; 2.04]	0.595	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten

Tabelle 4G-49: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	38 (21.2)	Not reached [15.0; -]	190	33 (17.4)	Not reached [-; -]	1.24 [0.77; 1.99]	0.381	0.359 (0.00 %)
Female	52	9 (17.3)	Not reached [8.5; -]	30	6 (20.0)	Not reached [5.3; -]	0.69 [0.22; 2.17]	0.531	
Age									
< 65 years	144	29 (20.1)	Not reached [-; -]	139	28 (20.1)	Not reached [-; -]	1.02 [0.59; 1.73]	0.956	0.472 (0.00 %)
≥ 65 years	87	18 (20.7)	Not reached [12.2; -]	81	11 (13.6)	Not reached [-; -]	1.44 [0.66; 3.15]	0.364	
ECOG									
0	91	16 (17.6)	Not reached [12.0; -]	88	16 (18.2)	Not reached [-; -]	0.85 [0.42; 1.72]	0.659	0.271 (17.49 %)
1	140	31 (22.1)	Not reached [15.0; -]	132	23 (17.4)	Not reached [-; -]	1.41 [0.81; 2.44]	0.222	
Geographic Region									
North America	51	8 (15.7)	Not reached [11.5; -]	46	9 (19.6)	Not reached [-; -]	0.82 [0.30; 2.26]	0.707	0.788 (0.00 %)
Europe	75	15 (20.0)	Not reached [12.2; -]	79	10 (12.7)	Not reached [-; -]	1.29 [0.57; 2.94]	0.545	
Rest of World	105	24 (22.9)	Not reached [12.0; -]	95	20 (21.1)	Not reached [10.9; -]	1.15 [0.63; 2.11]	0.645	
HPV Status									
Positive	51	6 (11.8)	Not reached [15.0; -]	46	7 (15.2)	Not reached [-; -]	0.44 [0.14; 1.41]	0.166	0.094 (64.30 %)
Negative	180	41 (22.8)	Not reached [12.0; -]	174	32 (18.4)	Not reached [-; -]	1.28 [0.80; 2.04]	0.297	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	36 (21.3)	Not reached [12.2; -]	161	29 (18.0)	Not reached [-; -]	1.12 [0.68; 1.83]	0.665	0.861 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	11 (17.7)	Not reached [-; -]	59	10 (16.9)	Not reached [-; -]	1.22 [0.51; 2.90]	0.653	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	23 (20.9)	Not reached [11.5; -]	117	21 (17.9)	Not reached [-; -]	1.16 [0.64; 2.09]	0.632	0.900 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	23 (19.2)	Not reached [15.0; -]	101	18 (17.8)	Not reached [-; -]	1.09 [0.59; 2.04]	0.777	
Race									
White	171	33 (19.3)	Not reached [15.0; -]	159	25 (15.7)	Not reached [-; -]	1.18 [0.70; 2.01]	0.532	0.474 (0.00 %)
Non-White	60	14	Not reached	60	14	Not reached	0.82	0.652	

		(23.3)	[12.0; -]		(23.3)	[10.9; -]	[0.36; 1.91]		
Smoking Status									
Never	45	7 (15.6)	Not reached [9.9; -]	56	9 (16.1)	Not reached [-; -]	0.69 [0.24; 2.00]	0.493	0.571 (0.00 %)
Former	137	28 (20.4)	Not reached [12.2; -]	132	24 (18.2)	Not reached [10.9; -]	1.05 [0.60; 1.83]	0.873	
Current	49	12 (24.5)	Not reached [5.1; -]	31	6 (19.4)	Not reached [-; -]	1.51 [0.56; 4.10]	0.414	
Disease Status									
Metastatic	164	28 (17.1)	Not reached [15.0; -]	143	25 (17.5)	Not reached [-; -]	0.96 [0.55; 1.67]	0.894	0.219 (33.73 %)
Recurrent	63	18 (28.6)	12.0 [8.5; -]	74	14 (18.9)	Not reached [-; -]	1.69 [0.83; 3.45]	0.146	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-50: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Pain	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	44 (24.7)	Not reached [-; -]	190	35 (18.4)	Not reached [-; -]	1.33 [0.85; 2.08]	0.218	0.407 (0.00 %)
Female	52	13 (25.0)	Not reached [3.6; -]	30	4 (13.3)	Not reached [-; -]	2.24 [0.71; 7.08]	0.170	
Age									
< 65 years	144	34 (23.6)	Not reached [10.9; -]	139	21 (15.1)	Not reached [-; -]	1.72 [0.99; 2.99]	0.054	0.361 (0.00 %)
≥ 65 years	86	23 (26.7)	Not reached [10.3; -]	81	18 (22.2)	Not reached [-; -]	1.16 [0.62; 2.19]	0.641	
ECOG									
0	91	28 (30.8)	Not reached [10.9; -]	88	18 (20.5)	Not reached [-; -]	1.55 [0.86; 2.81]	0.147	0.779 (0.00 %)
1	139	29 (20.9)	Not reached [-; -]	132	21 (15.9)	Not reached [-; -]	1.38 [0.78; 2.44]	0.270	
Geographic Region									
North America	50	14 (28.0)	Not reached [2.1; -]	46	11 (23.9)	Not reached [-; -]	1.66 [0.73; 3.78]	0.230	0.765 (0.00 %)

Europe	75	17 (22.7)	Not reached [10.9; -]	79	9 (11.4)	Not reached [9.8; -]	1.75 [0.77; 3.99]	0.184	
Rest of World	105	26 (24.8)	Not reached [10.3; -]	95	19 (20.0)	Not reached [-; -]	1.25 [0.68; 2.28]	0.475	
HPV Status									
Positive	51	17 (33.3)	Not reached [5.6; -]	46	9 (19.6)	Not reached [-; -]	1.56 [0.68; 3.58]	0.293	0.792 (0.00 %)
Negative	179	40 (22.3)	Not reached [-; -]	174	30 (17.2)	Not reached [-; -]	1.37 [0.85; 2.21]	0.190	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	42 (25.0)	Not reached [-; -]	161	29 (18.0)	Not reached [-; -]	1.44 [0.90; 2.32]	0.130	0.936 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	15 (24.2)	Not reached [10.9; -]	59	10 (16.9)	Not reached [-; -]	1.39 [0.61; 3.14]	0.430	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	27 (24.8)	Not reached [9.0; -]	117	21 (17.9)	Not reached [9.8; -]	1.44 [0.81; 2.55]	0.217	0.995 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	30 (25.0)	Not reached [-; -]	101	18 (17.8)	Not reached [-; -]	1.43 [0.79; 2.61]	0.240	
Race									
White	170	43 (25.3)	Not reached [10.9; -]	159	27 (17.0)	Not reached [-; -]	1.46 [0.89; 2.37]	0.132	0.906 (0.00 %)
Non-White	60	14 (23.3)	Not reached [-; -]	60	12 (20.0)	Not reached [-; -]	1.38 [0.61; 3.10]	0.442	
Smoking Status									
Never	44	10 (22.7)	Not reached [-; -]	56	9 (16.1)	Not reached [-; -]	1.43 [0.57; 3.58]	0.443	0.840 (0.00 %)
Former	137	36 (26.3)	Not reached [10.9; -]	132	23 (17.4)	Not reached [-; -]	1.43 [0.83; 2.43]	0.194	
Current	49	11 (22.4)	Not reached [-; -]	31	7 (22.6)	Not reached [9.8; -]	1.01 [0.35; 2.89]	0.987	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Schluckprobleme

Tabelle 4G-51: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Schluckprobleme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Swallowing	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	33 (18.5)	Not reached [-; -]	190	36 (18.9)	Not reached [10.6; -]	0.89 [0.54; 1.45]	0.632	0.467 (0.00 %)
Female	52	12 (23.1)	Not reached [5.8; -]	30	6 (20.0)	Not reached [5.7; -]	1.36 [0.48; 3.81]	0.563	
Age									
< 65 years	144	28 (19.4)	Not reached [-; -]	139	29 (20.9)	Not reached [10.6; -]	0.88 [0.52; 1.50]	0.637	0.547 (0.00 %)
≥ 65 years	86	17 (19.8)	Not reached [-; -]	81	13 (16.0)	Not reached [10.3; -]	1.16 [0.55; 2.45]	0.687	
ECOG									
0	91	17 (18.7)	Not reached [-; -]	88	11 (12.5)	Not reached [-; -]	1.40 [0.65; 2.99]	0.391	0.259 (21.40 %)
1	139	28 (20.1)	Not reached [12.1; -]	132	31 (23.5)	10.6 [7.9; -]	0.82 [0.48; 1.39]	0.458	
Geographic Region									
North America	50	7 (14.0)	Not reached [-; -]	46	10 (21.7)	Not reached [10.3; -]	0.68 [0.24; 1.92]	0.465	0.703 (0.00 %)
Europe	75	16 (21.3)	Not reached [12.1; -]	79	12 (15.2)	Not reached [-; -]	1.18 [0.54; 2.59]	0.675	
Rest of World	105	22 (21.0)	Not reached [-; -]	95	20 (21.1)	Not reached [10.6; -]	1.00 [0.54; 1.85]	0.991	
HPV Status									
Positive	51	10 (19.6)	Not reached [-; -]	46	8 (17.4)	Not reached [-; -]	0.94 [0.36; 2.46]	0.906	0.966 (0.00 %)
Negative	179	35 (19.6)	Not reached [-; -]	174	34 (19.5)	Not reached [10.3; -]	0.97 [0.60; 1.56]	0.889	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	28 (16.7)	Not reached [-; -]	161	27 (16.8)	Not reached [-; -]	0.81 [0.47; 1.40]	0.455	0.382 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	17 (27.4)	Not reached [6.3; -]	59	15 (25.4)	Not reached [7.9; -]	1.21 [0.59; 2.47]	0.597	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	18 (16.5)	Not reached [12.1; -]	117	21 (17.9)	Not reached [10.6; -]	0.81 [0.43; 1.53]	0.521	0.694 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	27 (22.5)	Not reached [-; -]	101	21 (20.8)	Not reached [10.3; -]	0.97 [0.53; 1.75]	0.913	
Race									
White	170	29 (17.1)	Not reached [-; -]	159	27 (17.0)	Not reached [10.3; -]	0.85 [0.50; 1.45]	0.547	0.377 (0.00 %)
Non-White	60	16	Not reached	60	15	Not reached	1.28	0.513	

		(26.7)	[6.4; -]		(25.0)	[10.6; -]	[0.61; 2.66]		
Smoking Status									
Never	44	9 (20.5)	Not reached [-; -]	56	10 (17.9)	Not reached [-; -]	1.11 [0.42; 2.90]	0.835	0.932 (0.00 %)
Former	137	29 (21.2)	Not reached [-; -]	132	26 (19.7)	Not reached [10.6; -]	0.91 [0.52; 1.57]	0.726	
Current	49	7 (14.3)	Not reached [12.1; -]	31	6 (19.4)	Not reached [10.3; -]	1.03 [0.32; 3.27]	0.962	
Disease Status									
Metastatic	163	32 (19.6)	Not reached [-; -]	143	25 (17.5)	Not reached [-; -]	1.12 [0.64; 1.95]	0.691	0.291 (10.28 %)
Recurrent	63	13 (20.6)	Not reached [-; -]	74	17 (23.0)	Not reached [10.3; -]	0.67 [0.31; 1.45]	0.311	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Gefühlsstörungen

Tabelle 4G-52: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Gefühlsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Senses Problems	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	52 (29.2)	Not reached [10.4; -]	190	54 (28.4)	Not reached [9.1; -]	0.97 [0.66; 1.43]	0.877	0.136 (54.95 %)
Female	52	21 (40.4)	4.9 [2.1; -]	30	6 (20.0)	Not reached [6.7; -]	2.14 [0.81; 5.63]	0.123	
Age									
< 65 years	144	42 (29.2)	Not reached [11.3; -]	139	33 (23.7)	Not reached [-; -]	1.25 [0.78; 2.00]	0.350	0.450 (0.00 %)
≥ 65 years	86	31 (36.0)	10.4 [3.7; -]	81	27 (33.3)	Not reached [3.5; -]	0.95 [0.54; 1.64]	0.842	
ECOG									
0	91	31 (34.1)	12.0 [9.9; -]	88	27 (30.7)	Not reached [7.6; -]	1.01 [0.60; 1.70]	0.963	0.532 (0.00 %)
1	139	42 (30.2)	Not reached [7.4; -]	132	33 (25.0)	Not reached [9.1; -]	1.26 [0.80; 2.00]	0.319	
Geographic Region									
North America	50	18 (36.0)	Not reached [2.1; -]	46	17 (37.0)	9.1 [2.5; -]	1.21 [0.59; 2.50]	0.603	0.717 (0.00 %)

Europe	75	21 (28.0)	Not reached [9.9; -]	79	14 (17.7)	Not reached [-; -]	1.45 [0.72; 2.90]	0.297	
Rest of World	105	34 (32.4)	12.0 [7.4; -]	95	29 (30.5)	Not reached [-; -]	1.02 [0.61; 1.69]	0.948	
HPV Status									
Positive	51	22 (43.1)	12.0 [2.9; -]	46	11 (23.9)	Not reached [7.6; -]	1.53 [0.72; 3.23]	0.265	0.346 (0.00 %)
Negative	179	51 (28.5)	Not reached [9.9; -]	174	49 (28.2)	Not reached [9.1; -]	1.02 [0.69; 1.51]	0.926	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	48 (28.6)	Not reached [9.9; -]	161	41 (25.5)	Not reached [9.1; -]	0.99 [0.65; 1.51]	0.957	0.258 (21.69 %)
TPS ≥ 50 %	62	25 (40.3)	Not reached [2.1; -]	59	19 (32.2)	Not reached [3.9; -]	1.51 [0.83; 2.75]	0.179	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	27 (24.8)	Not reached [9.9; -]	117	29 (24.8)	Not reached [-; -]	0.90 [0.53; 1.53]	0.694	0.223 (32.64 %)
CPS ≥ 20	120	46 (38.3)	12.0 [3.8; -]	101	31 (30.7)	Not reached [9.1; -]	1.39 [0.88; 2.20]	0.160	
Race									
White	170	45 (26.5)	Not reached [10.4; -]	159	39 (24.5)	Not reached [9.1; -]	0.97 [0.62; 1.49]	0.874	0.165 (48.19 %)
Non-White	60	28 (46.7)	4.9 [2.2; -]	60	21 (35.0)	Not reached [3.6; -]	1.65 [0.89; 3.07]	0.113	
Smoking Status									
Never	44	15 (34.1)	Not reached [3.0; -]	56	13 (23.2)	Not reached [7.6; -]	1.47 [0.69; 3.15]	0.323	0.251 (27.56 %)
Former	137	46 (33.6)	12.0 [7.4; -]	132	36 (27.3)	Not reached [9.1; -]	1.13 [0.72; 1.77]	0.597	
Current	49	12 (24.5)	Not reached [9.9; -]	31	11 (35.5)	Not reached [2.2; -]	0.54 [0.21; 1.38]	0.197	
Disease Status									
Metastatic	163	54 (33.1)	12.0 [7.9; -]	143	40 (28.0)	Not reached [9.1; -]	1.20 [0.79; 1.83]	0.399	0.609 (0.00 %)
Recurrent	63	17 (27.0)	Not reached [7.4; -]	74	18 (24.3)	Not reached [-; -]	0.97 [0.49; 1.94]	0.933	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Sprachprobleme

Tabelle 4G-53: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Sprachprobleme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Speech Problems	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	43 (24.2)	Not reached [-; -]	190	50 (26.3)	Not reached [-; -]	0.84 [0.55; 1.27]	0.404	0.293 (9.48 %)
Female	52	14 (26.9)	Not reached [5.2; -]	30	6 (20.0)	Not reached [5.8; -]	1.49 [0.55; 4.05]	0.430	
Age									
< 65 years	144	34 (23.6)	Not reached [-; -]	139	33 (23.7)	Not reached [-; -]	1.03 [0.63; 1.69]	0.898	0.291 (10.25 %)
≥ 65 years	86	23 (26.7)	Not reached [10.3; -]	81	23 (28.4)	Not reached [6.2; -]	0.67 [0.36; 1.26]	0.214	
ECOG									
0	91	24 (26.4)	Not reached [-; -]	88	23 (26.1)	Not reached [9.8; -]	0.99 [0.56; 1.76]	0.973	0.822 (0.00 %)
1	139	33 (23.7)	Not reached [-; -]	132	33 (25.0)	Not reached [-; -]	0.91 [0.55; 1.49]	0.700	
Geographic Region									
North America	50	11 (22.0)	Not reached [-; -]	46	10 (21.7)	Not reached [6.2; -]	1.41 [0.59; 3.38]	0.438	0.417 (0.00 %)
Europe	75	18 (24.0)	Not reached [-; -]	79	20 (25.3)	9.8 [6.5; -]	0.67 [0.34; 1.31]	0.246	
Rest of World	105	28 (26.7)	Not reached [10.0; -]	95	26 (27.4)	Not reached [-; -]	0.90 [0.52; 1.56]	0.707	
HPV Status									
Positive	51	18 (35.3)	Not reached [6.5; -]	46	12 (26.1)	Not reached [5.8; -]	1.24 [0.57; 2.68]	0.584	0.368 (0.00 %)
Negative	179	39 (21.8)	Not reached [-; -]	174	44 (25.3)	Not reached [-; -]	0.83 [0.54; 1.27]	0.389	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	38 (22.6)	Not reached [-; -]	161	40 (24.8)	Not reached [9.8; -]	0.82 [0.52; 1.29]	0.391	0.374 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	19 (30.6)	Not reached [6.5; -]	59	16 (27.1)	Not reached [6.5; -]	1.19 [0.60; 2.34]	0.619	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	26 (23.9)	Not reached [10.0; -]	117	30 (25.6)	Not reached [9.8; -]	0.87 [0.51; 1.47]	0.591	0.780 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	31 (25.8)	Not reached [-; -]	101	26 (25.7)	Not reached [-; -]	0.96 [0.56; 1.65]	0.894	
Race									
White	170	43 (25.3)	Not reached [-; -]	159	38 (23.9)	Not reached [9.8; -]	0.99 [0.63; 1.54]	0.956	0.622 (0.00 %)
Non-White	60	14	Not reached	60	18	Not reached	0.80	0.541	

		(23.3)	[10.0; -]		(30.0)	[-; -]	[0.38; 1.65]		
Smoking Status									
Never	44	13 (29.5)	Not reached [4.2; -]	56	9 (16.1)	Not reached [-; -]	1.75 [0.73; 4.17]	0.209	0.098 (56.91 %)
Former	137	35 (25.5)	Not reached [-; -]	132	36 (27.3)	Not reached [6.5; -]	0.79 [0.48; 1.29]	0.348	
Current	49	9 (18.4)	Not reached [-; -]	31	11 (35.5)	Not reached [1.1; -]	0.43 [0.17; 1.12]	0.085	
Disease Status									
Metastatic	163	42 (25.8)	Not reached [-; -]	143	35 (24.5)	Not reached [-; -]	1.04 [0.65; 1.66]	0.867	0.156 (50.22 %)
Recurrent	63	15 (23.8)	Not reached [10.3; -]	74	21 (28.4)	Not reached [6.2; -]	0.56 [0.27; 1.15]	0.116	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen

Tabelle 4G-54: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu Essen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Trouble with Social Eating	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	42 (23.6)	Not reached [12.9; -]	190	37 (19.5)	Not reached [-; -]	1.09 [0.70; 1.71]	0.696	0.476 (0.00 %)
Female	52	13 (25.0)	Not reached [10.6; -]	30	4 (13.3)	Not reached [-; -]	1.74 [0.53; 5.72]	0.363	
ECOG									
0	91	23 (25.3)	Not reached [11.3; -]	88	15 (17.0)	Not reached [-; -]	1.39 [0.72; 2.69]	0.321	0.601 (0.00 %)
1	139	32 (23.0)	Not reached [12.9; -]	132	26 (19.7)	Not reached [10.6; -]	1.11 [0.66; 1.89]	0.687	
Geographic Region									
North America	50	11 (22.0)	Not reached [-; -]	46	9 (19.6)	Not reached [7.6; -]	1.63 [0.65; 4.09]	0.299	0.440 (0.00 %)
Europe	75	15 (20.0)	Not reached [-; -]	79	15 (19.0)	Not reached [-; -]	0.80 [0.38; 1.68]	0.558	
Rest of World	105	29 (27.6)	12.9 [9.3; -]	95	17 (17.9)	Not reached [-; -]	1.32 [0.71; 2.46]	0.380	

HPV Status									
Positive	51	14 (27.5)	Not reached [10.6; -]	46	8 (17.4)	Not reached [-; -]	1.55 [0.63; 3.80]	0.337	0.510 (0.00 %)
Negative	179	41 (22.9)	Not reached [12.9; -]	174	33 (19.0)	Not reached [-; -]	1.11 [0.70; 1.76]	0.672	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	39 (23.2)	Not reached [11.3; -]	161	26 (16.1)	Not reached [-; -]	1.27 [0.77; 2.11]	0.353	0.635 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	16 (25.8)	Not reached [6.5; -]	59	15 (25.4)	Not reached [-; -]	1.03 [0.51; 2.09]	0.936	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	25 (22.9)	Not reached [10.0; -]	117	18 (15.4)	Not reached [10.6; -]	1.38 [0.75; 2.54]	0.297	0.488 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	30 (25.0)	Not reached [12.9; -]	101	23 (22.8)	Not reached [-; -]	1.03 [0.59; 1.80]	0.911	
Race									
White	170	41 (24.1)	Not reached [12.9; -]	159	30 (18.9)	Not reached [-; -]	1.11 [0.69; 1.80]	0.662	0.439 (0.00 %)
Non-White	60	14 (23.3)	Not reached [10.0; -]	60	11 (18.3)	Not reached [10.6; -]	1.61 [0.72; 3.62]	0.246	
Smoking Status									
Never	44	10 (22.7)	Not reached [-; -]	56	9 (16.1)	Not reached [-; -]	1.48 [0.59; 3.69]	0.402	0.749 (0.00 %)
Former	137	32 (23.4)	Not reached [12.9; -]	132	22 (16.7)	Not reached [10.6; -]	1.15 [0.65; 2.02]	0.638	
Current	49	13 (26.5)	Not reached [6.3; -]	31	10 (32.3)	Not reached [2.1; -]	0.91 [0.38; 2.17]	0.824	
Disease Status									
Metastatic	163	42 (25.8)	Not reached [10.6; -]	143	27 (18.9)	Not reached [-; -]	1.32 [0.80; 2.18]	0.281	0.222 (32.85 %)
Recurrent	63	13 (20.6)	Not reached [12.9; -]	74	14 (18.9)	Not reached [10.6; -]	0.72 [0.31; 1.66]	0.437	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten

Tabelle 4G-55: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Trouble with Social Contact	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Age									
< 65 years	144	29 (20.1)	Not reached [-; -]	139	31 (22.3)	Not reached [10.9; -]	0.90 [0.54; 1.51]	0.690	0.545 (0.00 %)
≥ 65 years	86	17 (19.8)	Not reached [13.4; -]	81	18 (22.2)	Not reached [8.4; -]	0.69 [0.34; 1.39]	0.295	
ECOG									
0	91	20 (22.0)	Not reached [13.4; -]	88	17 (19.3)	Not reached [10.9; -]	0.98 [0.51; 1.88]	0.942	0.557 (0.00 %)
1	139	26 (18.7)	Not reached [-; -]	132	32 (24.2)	Not reached [7.6; -]	0.76 [0.45; 1.28]	0.303	
Geographic Region									
North America	50	9 (18.0)	Not reached [-; -]	46	13 (28.3)	8.4 [6.2; -]	0.66 [0.27; 1.59]	0.352	0.817 (0.00 %)
Europe	75	13 (17.3)	Not reached [13.4; -]	79	13 (16.5)	Not reached [-; -]	0.84 [0.37; 1.94]	0.690	
Rest of World	105	24 (22.9)	Not reached [10.0; -]	95	23 (24.2)	Not reached [10.6; -]	0.93 [0.52; 1.66]	0.795	
HPV Status									
Positive	51	11 (21.6)	Not reached [-; -]	46	11 (23.9)	Not reached [6.2; -]	0.76 [0.32; 1.79]	0.526	0.845 (0.00 %)
Negative	179	35 (19.6)	Not reached [13.4; -]	174	38 (21.8)	Not reached [10.9; -]	0.83 [0.52; 1.33]	0.447	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	33 (19.6)	Not reached [-; -]	161	37 (23.0)	Not reached [10.6; -]	0.74 [0.46; 1.18]	0.206	0.394 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	13 (21.0)	Not reached [13.4; -]	59	12 (20.3)	Not reached [-; -]	1.11 [0.49; 2.49]	0.804	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	24 (22.0)	Not reached [10.0; -]	117	26 (22.2)	Not reached [10.6; -]	0.86 [0.49; 1.50]	0.590	0.740 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	21 (17.5)	Not reached [-; -]	101	22 (21.8)	Not reached [-; -]	0.75 [0.40; 1.38]	0.350	
Race									
White	170	32 (18.8)	Not reached [-; -]	159	32 (20.1)	Not reached [-; -]	0.83 [0.50; 1.36]	0.455	0.809 (0.00 %)
Non-White	60	14 (23.3)	Not reached [10.0; -]	60	17 (28.3)	Not reached [10.6; -]	0.92 [0.43; 1.97]	0.838	
Smoking Status									
Never	44	9 (20.5)	Not reached [-; -]	56	10 (17.9)	Not reached [-; -]	1.03 [0.41; 2.57]	0.958	0.589 (0.00 %)
Former	137	30	Not reached	132	32	10.9	0.78	0.340	

		(21.9)	[13.4; -]		(24.2)	[8.4; -]	[0.46; 1.30]		
Current	49	7 (14.3)	Not reached [-; -]	31	7 (22.6)	Not reached [-; -]	0.48 [0.16; 1.46]	0.198	
Disease Status									
Metastatic	163	31 (19.0)	Not reached [-; -]	143	31 (21.7)	Not reached [-; -]	0.82 [0.49; 1.38]	0.465	0.897 (0.00 %)
Recurrent	63	15 (23.8)	13.4 [13.4; -]	74	18 (24.3)	Not reached [10.6; -]	0.78 [0.36; 1.66]	0.514	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Verminderte Sexualität

Tabelle 4G-56: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Verminderte Sexualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Less Sexuality	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	177	51 (28.8)	Not reached [-; -]	190	58 (30.5)	Not reached [9.1; -]	0.86 [0.59; 1.26]	0.443	0.991 (0.00 %)
Female	52	14 (26.9)	Not reached [2.7; -]	30	9 (30.0)	Not reached [3.5; -]	0.87 [0.36; 2.07]	0.747	
Age									
< 65 years	144	39 (27.1)	Not reached [-; -]	139	42 (30.2)	Not reached [9.1; -]	0.92 [0.59; 1.43]	0.703	0.790 (0.00 %)
≥ 65 years	85	26 (30.6)	Not reached [10.3; -]	81	25 (30.9)	Not reached [4.3; -]	0.83 [0.47; 1.46]	0.522	
ECOG									
0	91	31 (34.1)	Not reached [9.7; -]	88	31 (35.2)	Not reached [3.6; -]	0.83 [0.50; 1.37]	0.466	0.790 (0.00 %)
1	138	34 (24.6)	Not reached [-; -]	132	36 (27.3)	Not reached [6.3; -]	0.91 [0.57; 1.46]	0.701	
Geographic Region									
North America	50	11 (22.0)	Not reached [-; -]	46	16 (34.8)	Not reached [2.1; -]	0.74 [0.33; 1.65]	0.462	0.908 (0.00 %)
Europe	74	26 (35.1)	Not reached [5.1; -]	79	24 (30.4)	Not reached [3.5; -]	0.87 [0.49; 1.55]	0.636	
Rest of World	105	28 (26.7)	Not reached [10.3; -]	95	27 (28.4)	Not reached [6.3; -]	0.92 [0.53; 1.58]	0.757	
HPV Status									

Positive	51	13 (25.5)	Not reached [10.3; -]	46	17 (37.0)	5.3 [1.7; -]	0.51 [0.24; 1.07]	0.076	0.123 (58.04 %)
Negative	178	52 (29.2)	Not reached [11.3; -]	174	50 (28.7)	Not reached [9.1; -]	0.99 [0.67; 1.46]	0.954	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	48 (28.6)	Not reached [11.3; -]	161	48 (29.8)	Not reached [6.3; -]	0.87 [0.58; 1.30]	0.490	0.967 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	61	17 (27.9)	Not reached [10.3; -]	59	19 (32.2)	Not reached [3.9; -]	0.85 [0.44; 1.65]	0.637	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	31 (28.4)	Not reached [9.7; -]	117	37 (31.6)	Not reached [5.1; -]	0.78 [0.48; 1.26]	0.315	0.492 (0.00 %)
CPS ≥ 20	119	33 (27.7)	Not reached [-; -]	101	29 (28.7)	Not reached [9.1; -]	1.00 [0.60; 1.66]	0.997	
Race									
White	170	50 (29.4)	Not reached [11.3; -]	159	50 (31.4)	Not reached [9.1; -]	0.84 [0.57; 1.25]	0.401	0.862 (0.00 %)
Non-White	59	15 (25.4)	Not reached [-; -]	60	17 (28.3)	Not reached [6.3; -]	0.91 [0.44; 1.86]	0.791	
Smoking Status									
Never	43	13 (30.2)	Not reached [3.1; -]	56	17 (30.4)	Not reached [3.5; -]	0.92 [0.43; 1.95]	0.821	0.906 (0.00 %)
Former	137	40 (29.2)	Not reached [10.3; -]	132	41 (31.1)	Not reached [5.6; -]	0.84 [0.54; 1.30]	0.433	
Current	49	12 (24.5)	Not reached [11.3; -]	31	9 (29.0)	Not reached [6.3; -]	1.05 [0.42; 2.64]	0.920	
Disease Status									
Metastatic	163	48 (29.4)	Not reached [-; -]	143	47 (32.9)	Not reached [6.3; -]	0.87 [0.58; 1.31]	0.511	0.867 (0.00 %)
Recurrent	62	17 (27.4)	Not reached [9.7; -]	74	19 (25.7)	Not reached [5.6; -]	0.81 [0.40; 1.65]	0.567	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Zahnprobleme

Tabelle 4G-57: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Zahnprobleme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Teeth	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	27 (15.2)	Not reached [23.7; -]	190	32 (16.8)	Not reached [-; -]	0.71 [0.42; 1.21]	0.205	0.240 (27.58 %)
Female	52	8 (15.4)	Not reached [-; -]	30	3 (10.0)	Not reached [-; -]	1.79 [0.42; 7.59]	0.430	
Age									
< 65 years	144	23 (16.0)	Not reached [-; -]	139	22 (15.8)	Not reached [-; -]	1.01 [0.56; 1.84]	0.962	0.484 (0.00 %)
≥ 65 years	86	12 (14.0)	Not reached [23.7; -]	81	13 (16.0)	Not reached [-; -]	0.71 [0.31; 1.60]	0.406	
ECOG									
0	91	16 (17.6)	Not reached [-; -]	88	11 (12.5)	Not reached [-; -]	1.38 [0.64; 2.98]	0.410	0.106 (61.73 %)
1	139	19 (13.7)	Not reached [23.7; -]	132	24 (18.2)	Not reached [-; -]	0.61 [0.33; 1.14]	0.121	
Geographic Region									
North America	50	11 (22.0)	Not reached [7.4; -]	46	5 (10.9)	Not reached [-; -]	2.00 [0.64; 6.27]	0.234	0.179 (41.84 %)
Europe	75	13 (17.3)	Not reached [23.7; -]	79	13 (16.5)	10.2 [10.2; -]	0.82 [0.36; 1.89]	0.646	
Rest of World	105	11 (10.5)	Not reached [-; -]	95	17 (17.9)	Not reached [-; -]	0.54 [0.25; 1.17]	0.120	
HPV Status									
Positive	51	12 (23.5)	Not reached [-; -]	46	7 (15.2)	Not reached [-; -]	1.20 [0.46; 3.12]	0.711	0.389 (0.00 %)
Negative	179	23 (12.8)	Not reached [23.7; -]	174	28 (16.1)	Not reached [-; -]	0.74 [0.42; 1.29]	0.283	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	24 (14.3)	Not reached [23.7; -]	161	28 (17.4)	Not reached [-; -]	0.66 [0.37; 1.15]	0.142	0.117 (59.39 %)
TPS ≥ 50 %	62	11 (17.7)	Not reached [-; -]	59	7 (11.9)	Not reached [10.2; -]	1.59 [0.61; 4.13]	0.339	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	10 (9.2)	Not reached [-; -]	117	18 (15.4)	Not reached [-; -]	0.52 [0.24; 1.13]	0.098	0.158 (49.79 %)
CPS ≥ 20	120	24 (20.0)	Not reached [23.7; -]	101	17 (16.8)	Not reached [10.2; -]	1.07 [0.56; 2.03]	0.832	
Race									
White	170	26 (15.3)	Not reached [23.7; -]	159	25 (15.7)	Not reached [10.2; -]	0.79 [0.45; 1.39]	0.415	0.982 (0.00 %)
Non-White	60	9	Not reached	60	10	Not reached	0.78	0.606	

		(15.0)	[-; -]		(16.7)	[-; -]	[0.31; 2.00]		
Smoking Status									
Never	44	6 (13.6)	Not reached [-; -]	56	7 (12.5)	Not reached [10.2; -]	0.86 [0.28; 2.63]	0.793	0.787 (0.00 %)
Former	137	20 (14.6)	Not reached [23.7; -]	132	21 (15.9)	Not reached [-; -]	0.73 [0.39; 1.39]	0.338	
Current	49	9 (18.4)	Not reached [-; -]	31	7 (22.6)	Not reached [7.0; -]	1.13 [0.39; 3.22]	0.824	
Disease Status									
Metastatic	163	25 (15.3)	Not reached [23.7; -]	143	22 (15.4)	Not reached [-; -]	0.85 [0.46; 1.54]	0.585	0.965 (0.00 %)
Recurrent	63	10 (15.9)	Not reached [-; -]	74	13 (17.6)	Not reached [-; -]	0.83 [0.33; 2.05]	0.680	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Probleme beim Mundöffnen

Tabelle 4G-58: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Probleme beim Mundöffnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Opening Mouth	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	32 (18.0)	Not reached [-; -]	190	38 (20.0)	Not reached [-; -]	0.79 [0.49; 1.28]	0.340	0.825 (0.00 %)
Female	52	6 (11.5)	Not reached [-; -]	30	3 (10.0)	Not reached [-; -]	0.95 [0.21; 4.28]	0.944	
Age									
< 65 years	144	25 (17.4)	Not reached [-; -]	139	26 (18.7)	Not reached [-; -]	0.94 [0.54; 1.65]	0.840	0.449 (0.00 %)
≥ 65 years	86	13 (15.1)	Not reached [-; -]	81	15 (18.5)	Not reached [-; -]	0.65 [0.30; 1.42]	0.282	
ECOG									
0	91	16 (17.6)	Not reached [-; -]	88	17 (19.3)	Not reached [-; -]	0.86 [0.43; 1.71]	0.668	0.833 (0.00 %)
1	139	22 (15.8)	Not reached [-; -]	132	24 (18.2)	Not reached [-; -]	0.78 [0.43; 1.41]	0.413	
Geographic Region									
North America	50	7 (14.0)	Not reached [-; -]	46	10 (21.7)	Not reached [9.1; -]	0.70 [0.26; 1.87]	0.475	0.717 (0.00 %)

Europe	75	12 (16.0)	Not reached [-; -]	79	10 (12.7)	Not reached [-; -]	1.08 [0.45; 2.56]	0.864	
Rest of World	105	19 (18.1)	Not reached [-; -]	95	21 (22.1)	Not reached [-; -]	0.71 [0.37; 1.35]	0.295	
HPV Status									
Positive	51	11 (21.6)	Not reached [-; -]	46	9 (19.6)	Not reached [-; -]	0.95 [0.39; 2.35]	0.919	0.641 (0.00 %)
Negative	179	27 (15.1)	Not reached [-; -]	174	32 (18.4)	Not reached [-; -]	0.75 [0.45; 1.25]	0.265	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	25 (14.9)	Not reached [-; -]	161	29 (18.0)	Not reached [-; -]	0.71 [0.41; 1.22]	0.216	0.438 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	13 (21.0)	Not reached [-; -]	59	12 (20.3)	Not reached [-; -]	1.04 [0.47; 2.29]	0.925	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	15 (13.8)	Not reached [-; -]	117	19 (16.2)	Not reached [-; -]	0.76 [0.38; 1.49]	0.418	0.871 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	22 (18.3)	Not reached [-; -]	101	22 (21.8)	Not reached [-; -]	0.81 [0.45; 1.49]	0.503	
Race									
White	170	25 (14.7)	Not reached [-; -]	159	26 (16.4)	Not reached [-; -]	0.77 [0.44; 1.34]	0.358	0.472 (0.00 %)
Non-White	60	13 (21.7)	Not reached [8.0; -]	60	15 (25.0)	Not reached [-; -]	1.10 [0.50; 2.42]	0.817	
Smoking Status									
Never	44	5 (11.4)	Not reached [-; -]	56	7 (12.5)	Not reached [-; -]	0.98 [0.31; 3.14]	0.972	0.686 (0.00 %)
Former	137	24 (17.5)	Not reached [-; -]	132	27 (20.5)	Not reached [-; -]	0.68 [0.38; 1.20]	0.181	
Current	49	9 (18.4)	Not reached [-; -]	31	7 (22.6)	Not reached [-; -]	1.07 [0.39; 2.93]	0.896	
Disease Status									
Metastatic	163	30 (18.4)	Not reached [-; -]	143	28 (19.6)	Not reached [-; -]	0.93 [0.54; 1.58]	0.783	0.467 (0.00 %)
Recurrent	63	8 (12.7)	Not reached [-; -]	74	13 (17.6)	Not reached [-; -]	0.62 [0.24; 1.58]	0.319	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4G-59: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Mundtrockenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Dry Mouth	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	38 (21.3)	Not reached [-; -]	190	45 (23.7)	Not reached [-; -]	0.84 [0.54; 1.30]	0.424	0.559 (0.00 %)
Female	52	7 (13.5)	Not reached [-; -]	30	7 (23.3)	Not reached [5.0; -]	0.59 [0.19; 1.78]	0.346	
Age									
< 65 years	144	27 (18.8)	Not reached [-; -]	139	33 (23.7)	Not reached [-; -]	0.74 [0.44; 1.24]	0.250	0.775 (0.00 %)
≥ 65 years	86	18 (20.9)	Not reached [-; -]	81	19 (23.5)	Not reached [-; -]	0.83 [0.43; 1.60]	0.582	
ECOG									
0	91	17 (18.7)	Not reached [-; -]	88	23 (26.1)	Not reached [-; -]	0.60 [0.32; 1.13]	0.114	0.343 (0.00 %)
1	139	28 (20.1)	Not reached [-; -]	132	29 (22.0)	Not reached [-; -]	0.90 [0.53; 1.52]	0.680	
Geographic Region									
North America	50	8 (16.0)	Not reached [-; -]	46	12 (26.1)	Not reached [7.8; -]	0.71 [0.27; 1.86]	0.491	0.731 (0.00 %)
Europe	75	13 (17.3)	Not reached [-; -]	79	17 (21.5)	Not reached [-; -]	0.62 [0.30; 1.31]	0.212	
Rest of World	105	24 (22.9)	Not reached [9.6; -]	95	23 (24.2)	Not reached [-; -]	0.90 [0.50; 1.62]	0.732	
HPV Status									
Positive	51	9 (17.6)	Not reached [-; -]	46	13 (28.3)	Not reached [3.7; -]	0.44 [0.18; 1.05]	0.064	0.187 (42.55 %)
Negative	179	36 (20.1)	Not reached [-; -]	174	39 (22.4)	Not reached [-; -]	0.85 [0.54; 1.34]	0.485	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	31 (18.5)	Not reached [-; -]	161	34 (21.1)	Not reached [-; -]	0.77 [0.47; 1.26]	0.296	0.852 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	14 (22.6)	Not reached [10.3; -]	59	18 (30.5)	Not reached [6.5; -]	0.71 [0.35; 1.43]	0.338	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	22 (20.2)	Not reached [9.6; -]	117	27 (23.1)	Not reached [-; -]	0.74 [0.42; 1.30]	0.296	0.771 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	23 (19.2)	Not reached [-; -]	101	24 (23.8)	Not reached [-; -]	0.83 [0.47; 1.49]	0.538	
Race									
White	170	33 (19.4)	Not reached [-; -]	159	41 (25.8)	Not reached [-; -]	0.64 [0.40; 1.02]	0.060	0.152 (51.38 %)
Non-White	60	12	Not reached	60	11	Not reached	1.39	0.496	

		(20.0)	[10.3; -]		(18.3)	[-; -]	[0.54; 3.62]		
Disease Status									
Metastatic	163	33 (20.2)	Not reached [-; -]	143	33 (23.1)	Not reached [-; -]	0.81 [0.49; 1.33]	0.403	0.745 (0.00 %)
Recurrent	63	11 (17.5)	Not reached [-; -]	74	18 (24.3)	Not reached [-; -]	0.69 [0.31; 1.53]	0.364	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Klebriger Speichel

Tabelle 4G-60: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Klebriger Speichel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Sticky Saliva	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	37 (20.8)	Not reached [-; -]	190	39 (20.5)	Not reached [-; -]	0.98 [0.62; 1.55]	0.932	0.403 (0.00 %)
Female	52	13 (25.0)	Not reached [5.2; -]	30	6 (20.0)	Not reached [5.3; -]	1.58 [0.57; 4.36]	0.380	
Age									
< 65 years	144	29 (20.1)	Not reached [-; -]	139	31 (22.3)	Not reached [-; -]	1.01 [0.60; 1.73]	0.959	0.456 (0.00 %)
≥ 65 years	86	21 (24.4)	Not reached [-; -]	81	14 (17.3)	Not reached [-; -]	1.41 [0.71; 2.82]	0.327	
ECOG									
0	91	18 (19.8)	Not reached [-; -]	88	21 (23.9)	Not reached [11.1; -]	0.84 [0.45; 1.59]	0.594	0.307 (4.23 %)
1	139	32 (23.0)	Not reached [-; -]	132	24 (18.2)	Not reached [-; -]	1.30 [0.76; 2.23]	0.342	
Geographic Region									
North America	50	6 (12.0)	Not reached [-; -]	46	8 (17.4)	Not reached [-; -]	1.00 [0.33; 3.06]	0.997	0.698 (0.00 %)
Europe	75	22 (29.3)	Not reached [7.4; -]	79	15 (19.0)	11.1 [11.1; -]	1.39 [0.71; 2.70]	0.335	
Rest of World	105	22 (21.0)	Not reached [-; -]	95	22 (23.2)	Not reached [-; -]	0.95 [0.52; 1.74]	0.869	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	19 (17.4)	Not reached [-; -]	117	24 (20.5)	Not reached [11.1; -]	0.84 [0.46; 1.54]	0.572	0.213 (35.49 %)

CPS ≥ 20	120	30 (25.0)	Not reached [-; -]	101	21 (20.8)	Not reached [-; -]	1.42 [0.81; 2.51]	0.223	
Race									
White	170	41 (24.1)	Not reached [-; -]	159	31 (19.5)	Not reached [11.1; -]	1.22 [0.76; 1.95]	0.417	0.191 (41.64 %)
Non-White	60	9 (15.0)	Not reached [-; -]	60	14 (23.3)	Not reached [-; -]	0.62 [0.25; 1.51]	0.293	
Smoking Status									
Never	44	8 (18.2)	Not reached [-; -]	56	11 (19.6)	Not reached [-; -]	1.08 [0.41; 2.84]	0.877	0.742 (0.00 %)
Former	137	31 (22.6)	Not reached [-; -]	132	27 (20.5)	Not reached [-; -]	1.06 [0.62; 1.79]	0.836	
Current	49	11 (22.4)	Not reached [10.7; -]	31	7 (22.6)	Not reached [11.1; -]	1.64 [0.60; 4.49]	0.333	
Disease Status									
Metastatic	163	38 (23.3)	Not reached [-; -]	143	29 (20.3)	Not reached [-; -]	1.24 [0.75; 2.03]	0.402	0.534 (0.00 %)
Recurrent	63	12 (19.0)	Not reached [-; -]	74	15 (20.3)	Not reached [11.1; -]	0.92 [0.43; 2.00]	0.841	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Husten

Tabelle 4G-61: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Coughing	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	31 (17.4)	Not reached [-; -]	190	34 (17.9)	Not reached [-; -]	0.87 [0.53; 1.43]	0.585	0.771 (0.00 %)
Female	52	10 (19.2)	Not reached [-; -]	30	6 (20.0)	Not reached [4.6; -]	1.04 [0.35; 3.09]	0.944	
Age									
< 65 years	144	30 (20.8)	Not reached [-; -]	139	27 (19.4)	Not reached [-; -]	1.00 [0.59; 1.72]	0.986	0.339 (0.00 %)
≥ 65 years	86	11 (12.8)	Not reached [-; -]	81	13 (16.0)	Not reached [9.5; -]	0.61 [0.26; 1.45]	0.265	
ECOG									

0	91	18 (19.8)	Not reached [-; -]	88	16 (18.2)	Not reached [9.5; -]	1.03 [0.52; 2.03]	0.938	0.738 (0.00 %)
1	139	23 (16.5)	Not reached [-; -]	132	24 (18.2)	Not reached [-; -]	0.88 [0.49; 1.58]	0.673	
Geographic Region									
North America	50	6 (12.0)	Not reached [-; -]	46	8 (17.4)	Not reached [9.5; -]	0.79 [0.26; 2.35]	0.668	0.731 (0.00 %)
Europe	75	9 (12.0)	Not reached [-; -]	79	11 (13.9)	Not reached [-; -]	0.78 [0.31; 1.96]	0.596	
Rest of World	105	26 (24.8)	Not reached [10.9; -]	95	21 (22.1)	Not reached [-; -]	1.13 [0.63; 2.02]	0.677	
HPV Status									
Positive	51	13 (25.5)	Not reached [10.4; -]	46	10 (21.7)	Not reached [9.5; -]	0.98 [0.42; 2.29]	0.959	0.799 (0.00 %)
Negative	179	28 (15.6)	Not reached [-; -]	174	30 (17.2)	Not reached [-; -]	0.86 [0.51; 1.44]	0.565	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	32 (19.0)	Not reached [-; -]	161	26 (16.1)	Not reached [-; -]	1.05 [0.62; 1.78]	0.852	0.333 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	9 (14.5)	Not reached [-; -]	59	14 (23.7)	Not reached [-; -]	0.64 [0.28; 1.49]	0.305	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	23 (21.1)	Not reached [10.9; -]	117	20 (17.1)	Not reached [9.5; -]	1.16 [0.63; 2.11]	0.634	0.322 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	17 (14.2)	Not reached [-; -]	101	19 (18.8)	Not reached [-; -]	0.73 [0.38; 1.43]	0.366	
Race									
White	170	30 (17.6)	Not reached [-; -]	159	28 (17.6)	Not reached [9.5; -]	0.89 [0.52; 1.50]	0.652	0.837 (0.00 %)
Non-White	60	11 (18.3)	Not reached [10.9; -]	60	12 (20.0)	Not reached [-; -]	0.99 [0.41; 2.36]	0.975	
Smoking Status									
Never	44	11 (25.0)	Not reached [5.1; -]	56	10 (17.9)	Not reached [-; -]	1.30 [0.53; 3.16]	0.567	0.405 (0.00 %)
Former	137	25 (18.2)	Not reached [-; -]	132	23 (17.4)	Not reached [-; -]	0.92 [0.52; 1.65]	0.787	
Current	49	5 (10.2)	Not reached [-; -]	31	7 (22.6)	Not reached [-; -]	0.48 [0.15; 1.51]	0.210	
Disease Status									
Metastatic	163	28 (17.2)	Not reached [-; -]	143	23 (16.1)	Not reached [-; -]	1.00 [0.57; 1.76]	1.000	0.584 (0.00 %)
Recurrent	63	13 (20.6)	Not reached [-; -]	74	16 (21.6)	Not reached [-; -]	0.76 [0.35; 1.66]	0.497	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Krankheitsgefühl

Tabelle 4G-62: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Krankheitsgefühl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Felt Ill	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Age									
< 65 years	144	28 (19.4)	Not reached [-; -]	139	22 (15.8)	Not reached [-; -]	1.20 [0.68; 2.12]	0.522	0.860 (0.00 %)
≥ 65 years	86	20 (23.3)	Not reached [12.2; -]	81	14 (17.3)	Not reached [-; -]	1.11 [0.54; 2.29]	0.783	
ECOG									
0	91	22 (24.2)	Not reached [12.2; -]	88	16 (18.2)	Not reached [-; -]	1.18 [0.61; 2.26]	0.624	0.917 (0.00 %)
1	139	26 (18.7)	Not reached [-; -]	132	20 (15.2)	Not reached [10.6; -]	1.23 [0.68; 2.22]	0.486	
Geographic Region									
North America	50	10 (20.0)	Not reached [-; -]	46	7 (15.2)	Not reached [-; -]	1.63 [0.59; 4.54]	0.346	0.820 (0.00 %)
Europe	75	13 (17.3)	Not reached [12.2; -]	79	9 (11.4)	Not reached [-; -]	1.16 [0.47; 2.87]	0.756	
Rest of World	105	25 (23.8)	Not reached [10.9; -]	95	20 (21.1)	Not reached [10.6; -]	1.13 [0.62; 2.04]	0.694	
HPV Status									
Positive	51	11 (21.6)	Not reached [-; -]	46	5 (10.9)	Not reached [-; -]	1.86 [0.64; 5.40]	0.257	0.393 (0.00 %)
Negative	179	37 (20.7)	Not reached [-; -]	174	31 (17.8)	Not reached [-; -]	1.11 [0.69; 1.80]	0.659	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	40 (23.8)	Not reached [12.2; -]	161	25 (15.5)	Not reached [-; -]	1.43 [0.86; 2.37]	0.164	0.200 (39.16 %)
TPS ≥ 50 %	62	8 (12.9)	Not reached [-; -]	59	11 (18.6)	Not reached [-; -]	0.72 [0.29; 1.80]	0.487	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	25 (22.9)	Not reached [9.9; -]	117	17 (14.5)	Not reached [10.6; -]	1.44 [0.77; 2.68]	0.251	0.333 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	22 (18.3)	Not reached [-; -]	101	19 (18.8)	Not reached [-; -]	0.93 [0.50; 1.74]	0.825	
Race									
White	170	30 (17.6)	Not reached [-; -]	159	21 (13.2)	Not reached [-; -]	1.25 [0.71; 2.20]	0.447	0.862 (0.00 %)
Non-White	60	18 (30.0)	Not reached [6.5; -]	60	15 (25.0)	Not reached [10.6; -]	1.35 [0.67; 2.73]	0.403	
Smoking Status									
Never	44	12 (27.3)	Not reached [8.9; -]	56	8 (14.3)	Not reached [-; -]	1.61 [0.64; 4.10]	0.313	0.154 (46.50 %)
Former	137	30	Not reached	132	22	Not reached	1.25	0.439	

		(21.9)	[-; -]		(16.7)	[10.6; -]	[0.71; 2.19]		
Current	49	6 (12.2)	Not reached [-; -]	31	6 (19.4)	Not reached [-; -]	0.32 [0.08; 1.32]	0.114	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Schmerzmitteleinnahme

Tabelle 4G-63: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Schmerzmitteleinnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Pain Killers	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	17 (9.6)	Not reached [-; -]	190	15 (7.9)	Not reached [14.8; -]	1.12 [0.54; 2.34]	0.755	0.567 (0.00 %)
Female	52	6 (11.5)	Not reached [-; -]	30	4 (13.3)	Not reached [-; -]	0.71 [0.18; 2.86]	0.630	
Age									
< 65 years	144	12 (8.3)	Not reached [-; -]	139	12 (8.6)	Not reached [14.8; -]	1.11 [0.48; 2.55]	0.810	0.950 (0.00 %)
≥ 65 years	86	11 (12.8)	Not reached [13.4; -]	81	7 (8.6)	Not reached [-; -]	1.16 [0.42; 3.15]	0.778	
ECOG									
0	91	9 (9.9)	Not reached [13.4; -]	88	7 (8.0)	Not reached [-; -]	1.05 [0.38; 2.91]	0.922	0.844 (0.00 %)
1	139	14 (10.1)	Not reached [-; -]	132	12 (9.1)	14.8 [14.8; -]	1.20 [0.53; 2.71]	0.662	
Geographic Region									
North America	50	5 (10.0)	Not reached [-; -]	46	6 (13.0)	14.8 [14.8; -]	0.89 [0.23; 3.51]	0.869	0.863 (0.00 %)
Europe	75	7 (9.3)	Not reached [-; -]	79	5 (6.3)	Not reached [-; -]	1.45 [0.44; 4.78]	0.542	
Rest of World	105	11 (10.5)	Not reached [-; -]	95	8 (8.4)	Not reached [-; -]	1.29 [0.51; 3.26]	0.588	
HPV Status									
Positive	51	5 (9.8)	Not reached [-; -]	46	7 (15.2)	14.8 [14.8; -]	0.53 [0.14; 1.91]	0.328	0.207 (37.29 %)
Negative	179	18 (10.1)	Not reached [-; -]	174	12 (6.9)	Not reached [-; -]	1.37 [0.65; 2.88]	0.405	
PD-L1 TPS Status									

TPS < 50 %	168	14 (8.3)	Not reached [-; -]	161	11 (6.8)	Not reached [-; -]	1.09 [0.48; 2.44]	0.840	0.957 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	9 (14.5)	Not reached [13.4; -]	59	8 (13.6)	14.8 [-; -]	1.13 [0.41; 3.12]	0.819	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	10 (9.2)	Not reached [-; -]	117	8 (6.8)	Not reached [-; -]	1.34 [0.53; 3.41]	0.536	0.414 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	13 (10.8)	Not reached [-; -]	101	11 (10.9)	14.8 [14.8; -]	0.80 [0.34; 1.84]	0.593	
Race									
White	170	18 (10.6)	Not reached [-; -]	159	15 (9.4)	Not reached [14.8; -]	1.02 [0.50; 2.11]	0.953	0.430 (0.00 %)
Non-White	60	5 (8.3)	Not reached [-; -]	60	4 (6.7)	Not reached [-; -]	1.97 [0.46; 8.41]	0.363	
Smoking Status									
Never	44	5 (11.4)	Not reached [-; -]	56	4 (7.1)	Not reached [-; -]	1.36 [0.35; 5.24]	0.655	0.910 (0.00 %)
Former	137	15 (10.9)	Not reached [-; -]	132	12 (9.1)	Not reached [-; -]	0.96 [0.43; 2.14]	0.922	
Current	49	3 (6.1)	Not reached [-; -]	31	3 (9.7)	14.8 [14.8; -]	1.08 [0.18; 6.54]	0.930	
Disease Status									
Metastatic	163	19 (11.7)	Not reached [-; -]	143	14 (9.8)	Not reached [14.8; -]	1.33 [0.65; 2.72]	0.439	0.356 (0.00 %)
Recurrent	63	4 (6.3)	Not reached [13.4; -]	74	5 (6.8)	Not reached [-; -]	0.62 [0.14; 2.64]	0.517	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme

Tabelle 4G-64: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Nahrungsergänzungsmitteleinnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Nutritional Supplements	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	25 (14.0)	Not reached [-; -]	190	32 (16.8)	Not reached [-; -]	0.77 [0.45; 1.31]	0.339	0.756 (0.00 %)
Female	52	9	Not reached	30	6	Not reached	0.64	0.420	

		(17.3)	[10.6; -]		(20.0)	[-; -]	[0.21; 1.92]		
Age									
< 65 years	144	24 (16.7)	Not reached [-; -]	139	22 (15.8)	Not reached [-; -]	1.01 [0.55; 1.82]	0.986	0.232 (29.91 %)
≥ 65 years	86	10 (11.6)	Not reached [-; -]	81	16 (19.8)	Not reached [-; -]	0.54 [0.24; 1.24]	0.145	
ECOG									
0	91	11 (12.1)	Not reached [-; -]	88	16 (18.2)	Not reached [11.1; -]	0.56 [0.26; 1.22]	0.143	0.202 (38.57 %)
1	139	23 (16.5)	Not reached [-; -]	132	22 (16.7)	Not reached [-; -]	1.06 [0.58; 1.91]	0.854	
Geographic Region									
North America	50	5 (10.0)	Not reached [-; -]	46	6 (13.0)	Not reached [-; -]	0.95 [0.26; 3.45]	0.936	0.848 (0.00 %)
Europe	75	12 (16.0)	Not reached [-; -]	79	12 (15.2)	Not reached [11.1; -]	0.88 [0.38; 2.02]	0.766	
Rest of World	105	17 (16.2)	Not reached [11.3; -]	95	20 (21.1)	Not reached [-; -]	0.68 [0.35; 1.33]	0.260	
HPV Status									
Positive	51	11 (21.6)	Not reached [-; -]	46	9 (19.6)	Not reached [6.8; -]	0.85 [0.34; 2.12]	0.732	0.788 (0.00 %)
Negative	179	23 (12.8)	Not reached [-; -]	174	29 (16.7)	Not reached [-; -]	0.74 [0.42; 1.28]	0.278	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	22 (13.1)	Not reached [-; -]	161	24 (14.9)	Not reached [-; -]	0.75 [0.41; 1.35]	0.332	0.729 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	12 (19.4)	Not reached [-; -]	59	14 (23.7)	Not reached [-; -]	0.89 [0.41; 1.92]	0.760	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	13 (11.9)	Not reached [-; -]	117	19 (16.2)	Not reached [11.1; -]	0.66 [0.32; 1.34]	0.247	0.432 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	21 (17.5)	Not reached [-; -]	101	18 (17.8)	Not reached [-; -]	0.96 [0.51; 1.83]	0.910	
Race									
White	170	25 (14.7)	Not reached [-; -]	159	22 (13.8)	Not reached [11.1; -]	0.98 [0.54; 1.75]	0.933	0.240 (27.68 %)
Non-White	60	9 (15.0)	Not reached [-; -]	60	16 (26.7)	Not reached [-; -]	0.52 [0.22; 1.24]	0.141	
Smoking Status									
Never	44	5 (11.4)	Not reached [-; -]	56	9 (16.1)	Not reached [-; -]	0.69 [0.23; 2.08]	0.507	0.664 (0.00 %)
Former	137	24 (17.5)	Not reached [-; -]	132	23 (17.4)	Not reached [-; -]	0.91 [0.50; 1.66]	0.763	
Current	49	5 (10.2)	Not reached [-; -]	31	6 (19.4)	Not reached [11.1; -]	0.50 [0.15; 1.69]	0.266	
Disease Status									
Metastatic	163	28 (17.2)	Not reached [-; -]	143	25 (17.5)	Not reached [-; -]	0.94 [0.53; 1.64]	0.820	0.174 (46.00 %)
Recurrent	63	5 (7.9)	Not reached [-; -]	74	12 (16.2)	Not reached [11.1; -]	0.41 [0.14; 1.17]	0.097	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Ernährungssondeneinsatz

Tabelle 4G-65: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Ernährungssondeneinsatz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Feeding Tube	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	18 (10.1)	Not reached [-; -]	190	12 (6.3)	Not reached [-; -]	1.70 [0.81; 3.55]	0.158	0.514 (0.00 %)
Female	52	4 (7.7)	Not reached [-; -]	30	2 (6.7)	Not reached [-; -]	0.91 [0.17; 5.05]	0.918	
Age									
< 65 years	144	14 (9.7)	Not reached [-; -]	139	10 (7.2)	Not reached [-; -]	1.47 [0.65; 3.31]	0.358	0.758 (0.00 %)
≥ 65 years	86	8 (9.3)	Not reached [-; -]	81	4 (4.9)	Not reached [-; -]	1.84 [0.55; 6.22]	0.324	
ECOG									
0	91	6 (6.6)	Not reached [-; -]	88	2 (2.3)	Not reached [-; -]	2.77 [0.56; 13.73]	0.212	0.465 (0.00 %)
1	139	16 (11.5)	Not reached [-; -]	132	12 (9.1)	Not reached [-; -]	1.43 [0.67; 3.04]	0.351	
Geographic Region									
North America	50	2 (4.0)	Not reached [-; -]	46	5 (10.9)	Not reached [-; -]	0.51 [0.10; 2.70]	0.428	0.140 (49.11 %)
Europe	75	12 (16.0)	Not reached [-; -]	79	3 (3.8)	Not reached [-; -]	4.02 [1.11; 14.56]	0.034	
Rest of World	105	8 (7.6)	Not reached [-; -]	95	6 (6.3)	Not reached [-; -]	1.29 [0.45; 3.75]	0.636	
HPV Status									
Positive	51	1 (2.0)	Not reached [-; -]	46	2 (4.3)	Not reached [-; -]	0.52 [0.05; 5.92]	0.601	0.367 (0.00 %)
Negative	179	21 (11.7)	Not reached [-; -]	174	12 (6.9)	Not reached [-; -]	1.68 [0.82; 3.42]	0.154	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	16 (9.5)	Not reached [-; -]	161	6 (3.7)	Not reached [-; -]	2.55 [1.00; 6.54]	0.051	0.105 (61.91 %)
TPS ≥ 50 %	62	6 (9.7)	Not reached [-; -]	59	8 (13.6)	Not reached [-; -]	0.79 [0.27; 2.28]	0.665	

PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	10 (9.2)	Not reached [-; -]	117	4 (3.4)	Not reached [-; -]	2.64 [0.83; 8.44]	0.101	0.211 (36.14 %)
CPS ≥ 20	120	12 (10.0)	Not reached [-; -]	101	10 (9.9)	Not reached [-; -]	1.06 [0.45; 2.46]	0.898	
Race									
White	170	15 (8.8)	Not reached [-; -]	159	9 (5.7)	Not reached [-; -]	1.53 [0.67; 3.51]	0.318	0.711 (0.00 %)
Non-White	60	7 (11.7)	Not reached [-; -]	60	5 (8.3)	Not reached [-; -]	2.03 [0.58; 7.08]	0.267	
Smoking Status									
Never	44	4 (9.1)	Not reached [-; -]	56	6 (10.7)	Not reached [-; -]	0.91 [0.26; 3.26]	0.890	0.669 (0.00 %)
Former	137	10 (7.3)	Not reached [-; -]	132	5 (3.8)	Not reached [-; -]	1.79 [0.60; 5.34]	0.300	
Current	49	8 (16.3)	Not reached [-; -]	31	3 (9.7)	Not reached [-; -]	1.91 [0.49; 7.41]	0.347	
Disease Status									
Metastatic	163	12 (7.4)	Not reached [-; -]	143	11 (7.7)	Not reached [-; -]	1.01 [0.43; 2.35]	0.979	0.082 (66.89 %)
Recurrent	63	10 (15.9)	Not reached [-; -]	74	3 (4.1)	Not reached [-; -]	4.04 [1.09; 15.01]	0.037	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Gewichtsabnahme

Tabelle 4G-66: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Gewichtsabnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Weight Loss	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	23 (12.9)	Not reached [-; -]	190	24 (12.6)	Not reached [-; -]	0.87 [0.48; 1.56]	0.638	0.241 (27.13 %)
Female	52	10 (19.2)	Not reached [-; -]	30	4 (13.3)	Not reached [-; -]	1.90 [0.59; 6.08]	0.283	
Age									
< 65 years	144	20 (13.9)	Not reached [-; -]	139	16 (11.5)	Not reached [-; -]	1.11 [0.56; 2.19]	0.759	0.559 (0.00 %)

≥ 65 years	86	13 (15.1)	Not reached [-; -]	81	12 (14.8)	Not reached [-; -]	0.81 [0.36; 1.84]	0.613	
ECOG									
0	91	15 (16.5)	Not reached [-; -]	88	16 (18.2)	Not reached [-; -]	0.91 [0.45; 1.85]	0.801	0.607 (0.00 %)
1	139	18 (12.9)	Not reached [-; -]	132	12 (9.1)	Not reached [-; -]	1.20 [0.56; 2.54]	0.639	
Geographic Region									
North America	50	6 (12.0)	Not reached [-; -]	46	1 (2.2)	Not reached [-; -]	5.07 [0.60; 43.03]	0.137	0.301 (16.72 %)
Europe	75	12 (16.0)	Not reached [12.1; -]	79	11 (13.9)	Not reached [-; -]	0.96 [0.41; 2.26]	0.926	
Rest of World	105	15 (14.3)	Not reached [-; -]	95	16 (16.8)	Not reached [-; -]	0.85 [0.41; 1.77]	0.673	
HPV Status									
Positive	51	14 (27.5)	Not reached [11.7; -]	46	9 (19.6)	Not reached [-; -]	1.15 [0.49; 2.72]	0.753	0.728 (0.00 %)
Negative	179	19 (10.6)	Not reached [-; -]	174	19 (10.9)	Not reached [-; -]	0.95 [0.50; 1.80]	0.873	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	26 (15.5)	Not reached [-; -]	161	22 (13.7)	Not reached [-; -]	1.00 [0.56; 1.79]	0.998	0.848 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	7 (11.3)	Not reached [-; -]	59	6 (10.2)	Not reached [-; -]	1.13 [0.38; 3.37]	0.828	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	17 (15.6)	Not reached [12.1; -]	117	16 (13.7)	Not reached [-; -]	0.99 [0.49; 1.99]	0.983	0.677 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	16 (13.3)	Not reached [-; -]	101	12 (11.9)	Not reached [-; -]	1.23 [0.58; 2.63]	0.584	
Race									
White	170	25 (14.7)	Not reached [-; -]	159	17 (10.7)	Not reached [-; -]	1.28 [0.68; 2.41]	0.438	0.358 (0.00 %)
Non-White	60	8 (13.3)	Not reached [-; -]	60	11 (18.3)	Not reached [-; -]	0.74 [0.27; 2.00]	0.550	
Smoking Status									
Never	44	8 (18.2)	Not reached [-; -]	56	5 (8.9)	Not reached [-; -]	2.13 [0.69; 6.60]	0.188	0.350 (4.81 %)
Former	137	21 (15.3)	Not reached [-; -]	132	19 (14.4)	Not reached [-; -]	0.85 [0.45; 1.62]	0.617	
Current	49	4 (8.2)	Not reached [12.1; -]	31	4 (12.9)	Not reached [-; -]	0.77 [0.19; 3.21]	0.724	
Disease Status									
Metastatic	163	24 (14.7)	Not reached [-; -]	143	17 (11.9)	Not reached [-; -]	1.12 [0.59; 2.14]	0.719	0.636 (0.00 %)
Recurrent	63	8 (12.7)	Not reached [-; -]	74	11 (14.9)	Not reached [-; -]	0.85 [0.32; 2.25]	0.742	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-H&N35: Symptomskala Gewichtszunahme

Tabelle 4G-67: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Symptomskala Gewichtszunahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-H&N35 Weight Gain	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	178	43 (24.2)	Not reached [-; -]	190	46 (24.2)	Not reached [8.0; -]	0.85 [0.56; 1.30]	0.466	0.405 (0.00 %)
Female	52	11 (21.2)	10.6 [6.3; -]	30	8 (26.7)	8.8 [8.8; -]	0.53 [0.19; 1.49]	0.230	
Age									
< 65 years	144	39 (27.1)	11.5 [9.1; -]	139	41 (29.5)	9.3 [8.0; -]	0.83 [0.52; 1.31]	0.413	0.863 (0.00 %)
≥ 65 years	86	15 (17.4)	Not reached [-; -]	81	13 (16.0)	Not reached [-; -]	0.89 [0.41; 1.93]	0.775	
ECOG									
0	91	26 (28.6)	Not reached [9.2; -]	88	21 (23.9)	Not reached [8.0; -]	0.98 [0.55; 1.74]	0.935	0.323 (0.00 %)
1	139	28 (20.1)	Not reached [-; -]	132	33 (25.0)	Not reached [7.8; -]	0.66 [0.39; 1.11]	0.116	
Geographic Region									
North America	50	13 (26.0)	Not reached [5.5; -]	46	12 (26.1)	Not reached [6.4; -]	1.07 [0.44; 2.60]	0.887	0.743 (0.00 %)
Europe	75	14 (18.7)	Not reached [-; -]	79	10 (12.7)	Not reached [-; -]	1.01 [0.43; 2.39]	0.978	
Rest of World	105	27 (25.7)	Not reached [10.6; -]	95	32 (33.7)	8.8 [6.3; -]	0.76 [0.45; 1.28]	0.298	
HPV Status									
Positive	51	17 (33.3)	11.5 [8.5; -]	46	10 (21.7)	Not reached [8.0; -]	1.19 [0.53; 2.68]	0.681	0.301 (6.57 %)
Negative	179	37 (20.7)	Not reached [-; -]	174	44 (25.3)	Not reached [7.8; -]	0.73 [0.47; 1.13]	0.158	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	168	40 (23.8)	Not reached [11.0; -]	161	35 (21.7)	Not reached [8.0; -]	0.91 [0.57; 1.45]	0.688	0.324 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	14 (22.6)	Not reached [9.2; -]	59	19 (32.2)	Not reached [5.1; -]	0.59 [0.29; 1.21]	0.150	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	109	25 (22.9)	Not reached [9.1; -]	117	20 (17.1)	Not reached [8.0; -]	1.19 [0.65; 2.16]	0.578	0.072 (69.13 %)
CPS ≥ 20	120	29 (24.2)	Not reached [11.0; -]	101	34 (33.7)	Not reached [5.2; -]	0.57 [0.34; 0.96]	0.034	

Race									
White	170	38 (22.4)	Not reached [11.5; -]	159	36 (22.6)	Not reached [8.0; -]	0.75 [0.47; 1.19]	0.221	0.571 (0.00 %)
Non-White	60	16 (26.7)	Not reached [5.1; -]	60	18 (30.0)	9.3 [6.3; -]	0.95 [0.47; 1.96]	0.899	
Smoking Status									
Never	44	15 (34.1)	11.5 [5.2; -]	56	16 (28.6)	9.3 [4.4; -]	0.85 [0.40; 1.82]	0.675	0.865 (0.00 %)
Former	137	30 (21.9)	Not reached [11.0; -]	132	28 (21.2)	Not reached [8.0; -]	0.87 [0.51; 1.48]	0.602	
Current	49	9 (18.4)	Not reached [9.2; -]	31	10 (32.3)	Not reached [3.5; -]	0.65 [0.26; 1.62]	0.360	
Disease Status									
Metastatic	163	44 (27.0)	Not reached [9.2; -]	143	34 (23.8)	Not reached [8.0; -]	1.05 [0.66; 1.66]	0.843	0.066 (70.35 %)
Recurrent	63	10 (15.9)	Not reached [-; -]	74	19 (25.7)	Not reached [7.8; -]	0.44 [0.19; 0.98]	0.046	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EQ-5D VAS (7 Punkte)

Tabelle 4G-68: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den EQ-5D VAS (7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EQ-5D VAS	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	180	49 (27.2)	Not reached [12.0; -]	190	56 (29.5)	Not reached [-; -]	0.87 [0.59; 1.28]	0.475	0.406 (0.00 %)
Female	52	13 (25.0)	Not reached [6.6; -]	30	6 (20.0)	Not reached [-; -]	1.37 [0.50; 3.72]	0.539	
ECOG									
0	91	33 (36.3)	12.0 [8.0; -]	88	29 (33.0)	Not reached [7.5; -]	1.09 [0.66; 1.81]	0.740	0.374 (0.00 %)
1	141	29 (20.6)	Not reached [-; -]	132	33 (25.0)	Not reached [-; -]	0.79 [0.48; 1.30]	0.354	
Geographic Region									
North America	51	11 (21.6)	Not reached [6.4; -]	46	18 (39.1)	Not reached [1.4; -]	0.68 [0.31; 1.51]	0.344	0.629 (0.00 %)
Europe	76	22	Not reached	79	21	Not reached	0.97	0.931	

		(28.9)	[9.0; -]		(26.6)	[5.7; -]	[0.53; 1.79]		
Rest of World	105	29 (27.6)	Not reached [11.3; -]	95	23 (24.2)	Not reached [-; -]	1.09 [0.63; 1.91]	0.749	
HPV Status									
Positive	52	16 (30.8)	Not reached [5.6; -]	46	16 (34.8)	Not reached [1.5; -]	0.92 [0.46; 1.87]	0.822	0.952 (0.00 %)
Negative	180	46 (25.6)	Not reached [12.0; -]	174	46 (26.4)	Not reached [-; -]	0.90 [0.60; 1.36]	0.616	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	47 (27.8)	Not reached [12.0; -]	161	43 (26.7)	Not reached [-; -]	1.00 [0.66; 1.52]	0.995	0.389 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	63	15 (23.8)	Not reached [9.0; -]	59	19 (32.2)	Not reached [4.9; -]	0.70 [0.35; 1.39]	0.311	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	26 (23.6)	Not reached [11.3; -]	117	30 (25.6)	Not reached [-; -]	0.78 [0.46; 1.32]	0.351	0.605 (0.00 %)
CPS ≥ 20	121	35 (28.9)	Not reached [12.0; -]	101	31 (30.7)	Not reached [7.5; -]	0.94 [0.57; 1.54]	0.806	
Race									
White	172	44 (25.6)	Not reached [-; -]	159	44 (27.7)	Not reached [-; -]	0.87 [0.57; 1.33]	0.523	0.750 (0.00 %)
Non-White	60	18 (30.0)	12.0 [11.3; -]	60	18 (30.0)	Not reached [7.5; -]	0.99 [0.50; 1.97]	0.985	
Smoking Status									
Never	45	13 (28.9)	Not reached [3.7; -]	56	17 (30.4)	Not reached [6.2; -]	1.01 [0.48; 2.12]	0.989	0.323 (11.49 %)
Former	138	33 (23.9)	Not reached [12.0; -]	132	38 (28.8)	Not reached [7.5; -]	0.71 [0.44; 1.15]	0.162	
Current	49	16 (32.7)	Not reached [3.9; -]	31	7 (22.6)	Not reached [-; -]	1.53 [0.61; 3.84]	0.368	
Disease Status									
Metastatic	165	43 (26.1)	Not reached [-; -]	143	42 (29.4)	Not reached [7.5; -]	0.87 [0.56; 1.34]	0.528	0.988 (0.00 %)
Recurrent	63	17 (27.0)	Not reached [8.0; -]	74	20 (27.0)	Not reached [-; -]	0.86 [0.44; 1.71]	0.674	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more decrease from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala.

EQ-5D VAS (10 Punkte)

Tabelle 4G-69: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den EQ-5D VAS (10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EQ-5D VAS	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	180	41 (22.8)	Not reached [-; -]	190	46 (24.2)	Not reached [-; -]	0.87 [0.57; 1.34]	0.539	0.516 (0.00 %)
Female	52	13 (25.0)	Not reached [9.9; -]	30	6 (20.0)	Not reached [-; -]	1.26 [0.46; 3.49]	0.655	
Age									
< 65 years	145	36 (24.8)	Not reached [11.3; -]	139	28 (20.1)	Not reached [-; -]	1.25 [0.76; 2.07]	0.378	0.051 (73.65 %)
≥ 65 years	87	18 (20.7)	Not reached [12.0; -]	81	24 (29.6)	Not reached [6.2; -]	0.55 [0.28; 1.06]	0.076	
ECOG									
0	91	31 (34.1)	12.0 [9.9; -]	88	25 (28.4)	Not reached [-; -]	1.16 [0.68; 1.98]	0.575	0.308 (3.87 %)
1	141	23 (16.3)	Not reached [-; -]	132	27 (20.5)	Not reached [-; -]	0.78 [0.44; 1.37]	0.383	
Geographic Region									
North America	51	7 (13.7)	Not reached [9.9; -]	46	14 (30.4)	Not reached [2.2; -]	0.49 [0.19; 1.26]	0.140	0.314 (13.79 %)
Europe	76	20 (26.3)	Not reached [-; -]	79	16 (20.3)	Not reached [-; -]	1.15 [0.59; 2.24]	0.678	
Rest of World	105	27 (25.7)	Not reached [11.3; -]	95	22 (23.2)	Not reached [-; -]	1.05 [0.60; 1.87]	0.855	
HPV Status									
Positive	52	13 (25.0)	Not reached [9.9; -]	46	13 (28.3)	Not reached [2.1; -]	0.82 [0.38; 1.79]	0.618	0.726 (0.00 %)
Negative	180	41 (22.8)	Not reached [12.0; -]	174	39 (22.4)	Not reached [-; -]	0.96 [0.62; 1.50]	0.865	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	42 (24.9)	Not reached [12.0; -]	161	38 (23.6)	Not reached [-; -]	0.99 [0.64; 1.55]	0.975	0.615 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	63	12 (19.0)	Not reached [-; -]	59	14 (23.7)	Not reached [7.5; -]	0.79 [0.36; 1.72]	0.551	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	23 (20.9)	Not reached [11.3; -]	117	26 (22.2)	Not reached [-; -]	0.81 [0.46; 1.43]	0.474	0.588 (0.00 %)
CPS ≥ 20	121	30 (24.8)	Not reached [12.0; -]	101	25 (24.8)	Not reached [-; -]	1.01 [0.59; 1.73]	0.974	
Race									
White	172	39 (22.7)	Not reached [-; -]	159	35 (22.0)	Not reached [-; -]	0.97 [0.61; 1.53]	0.882	0.977 (0.00 %)
Non-White	60	15	12.0	60	17	Not reached	0.95	0.897	

		(25.0)	[11.3; -]		(28.3)	[7.5; -]	[0.46; 1.96]		
Smoking Status									
Never	45	12 (26.7)	Not reached [3.7; -]	56	15 (26.8)	Not reached [6.2; -]	0.98 [0.45; 2.12]	0.955	0.792 (0.00 %)
Former	138	30 (21.7)	Not reached [12.0; -]	132	30 (22.7)	Not reached [-; -]	0.83 [0.50; 1.40]	0.493	
Current	49	12 (24.5)	Not reached [9.9; -]	31	7 (22.6)	Not reached [-; -]	1.21 [0.46; 3.18]	0.702	
Disease Status									
Metastatic	165	36 (21.8)	Not reached [-; -]	143	35 (24.5)	Not reached [-; -]	0.85 [0.53; 1.36]	0.488	0.643 (0.00 %)
Recurrent	63	17 (27.0)	Not reached [8.0; -]	74	17 (23.0)	Not reached [-; -]	1.03 [0.51; 2.10]	0.925	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more decrease from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4G-70: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den globalen Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	50 (27.9)	Not reached [-; -]	190	41 (21.6)	13.4 [13.4; -]	1.31 [0.86; 1.99]	0.209	0.572 (0.00 %)
Female	52	12 (23.1)	Not reached [-; -]	30	5 (16.7)	Not reached [5.8; -]	1.83 [0.62; 5.40]	0.275	
Age									
< 65 years	144	37 (25.7)	Not reached [-; -]	139	24 (17.3)	Not reached [13.4; -]	1.78 [1.04; 3.05]	0.037	0.302 (6.16 %)
≥ 65 years	87	25 (28.7)	Not reached [7.7; -]	81	22 (27.2)	Not reached [6.2; -]	1.17 [0.65; 2.10]	0.609	
ECOG									
0	91	29 (31.9)	Not reached [-; -]	88	22 (25.0)	13.4 [13.4; -]	1.34 [0.77; 2.35]	0.301	0.915 (0.00 %)
1	140	33 (23.6)	Not reached [-; -]	132	24 (18.2)	Not reached [-; -]	1.29 [0.75; 2.20]	0.356	
Geographic Region									
North America	51	11 (21.6)	Not reached [-; -]	46	14 (30.4)	Not reached [7.6; -]	1.03 [0.44; 2.43]	0.945	0.156 (46.15 %)
Europe	75	17 (22.7)	Not reached [-; -]	79	16 (20.3)	13.4 [13.4; -]	1.01 [0.50; 2.03]	0.989	
Rest of World	105	34 (32.4)	Not reached [5.9; -]	95	16 (16.8)	Not reached [-; -]	2.25 [1.23; 4.10]	0.008	
HPV Status									
Positive	51	19 (37.3)	Not reached [2.3; -]	46	13 (28.3)	Not reached [4.9; -]	1.48 [0.72; 3.08]	0.289	0.744 (0.00 %)
Negative	180	43 (23.9)	Not reached [-; -]	174	33 (19.0)	13.4 [13.4; -]	1.29 [0.82; 2.03]	0.280	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	46 (27.2)	Not reached [-; -]	161	29 (18.0)	13.4 [13.4; -]	1.56 [0.98; 2.49]	0.063	0.187 (42.54 %)
TPS ≥ 50 %	62	16 (25.8)	Not reached [-; -]	59	17 (28.8)	Not reached [6.3; -]	0.88 [0.44; 1.78]	0.730	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	27 (24.5)	Not reached [-; -]	117	20 (17.1)	13.4 [13.4; -]	1.44 [0.80; 2.56]	0.222	0.620 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	34 (28.3)	Not reached [-; -]	101	26 (25.7)	Not reached [-; -]	1.18 [0.70; 1.98]	0.535	
Race									
White	171	42	Not reached	159	33	13.4	1.17	0.503	0.220

		(24.6)	[-; -]		(20.8)	[13.4; -]	[0.74; 1.86]		(33.41 %)
Non-White	60	20 (33.3)	Not reached [4.9; -]	60	13 (21.7)	Not reached [-; -]	2.06 [0.95; 4.50]	0.068	
Smoking Status									
Never	45	13 (28.9)	Not reached [3.9; -]	56	9 (16.1)	Not reached [-; -]	2.05 [0.82; 5.15]	0.126	0.585 (0.00 %)
Former	137	38 (27.7)	Not reached [-; -]	132	30 (22.7)	Not reached [-; -]	1.20 [0.74; 1.96]	0.458	
Current	49	11 (22.4)	Not reached [7.0; -]	31	7 (22.6)	13.4 [13.4; -]	1.18 [0.44; 3.16]	0.746	
Disease Status									
Metastatic	164	48 (29.3)	Not reached [-; -]	143	32 (22.4)	Not reached [-; -]	1.48 [0.94; 2.35]	0.094	0.547 (0.00 %)
Recurrent	63	13 (20.6)	Not reached [-; -]	74	14 (18.9)	13.4 [-; -]	1.11 [0.48; 2.54]	0.810	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more decrease from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4G-71: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	57 (31.8)	Not reached [8.5; -]	190	54 (28.4)	Not reached [10.9; -]	1.11 [0.76; 1.62]	0.586	0.118 (59.17 %)
Female	52	22 (42.3)	4.1 [2.1; -]	30	7 (23.3)	Not reached [6.7; -]	2.39 [0.99; 5.79]	0.053	
ECOG									
0	91	38 (41.8)	9.0 [4.1; -]	88	30 (34.1)	Not reached [6.2; -]	1.15 [0.71; 1.87]	0.567	0.576 (0.00 %)
1	140	41 (29.3)	Not reached [6.6; -]	132	31 (23.5)	Not reached [-; -]	1.40 [0.87; 2.25]	0.168	
Geographic Region									
North America	51	16 (31.4)	Not reached [3.4; -]	46	11 (23.9)	Not reached [10.9; -]	1.55 [0.68; 3.52]	0.298	0.473 (0.00 %)
Europe	75	22 (29.3)	Not reached [9.0; -]	79	23 (29.1)	Not reached [4.6; -]	0.89 [0.48; 1.66]	0.721	
Rest of World	105	41	8.5	95	27	Not reached	1.37	0.218	

		(39.0)	[4.0; -]		(28.4)	[6.5; -]	[0.83; 2.25]		
HPV Status									
Positive	51	21 (41.2)	Not reached [2.6; -]	46	11 (23.9)	Not reached [5.7; -]	1.67 [0.79; 3.50]	0.179	0.369 (0.00 %)
Negative	180	58 (32.2)	Not reached [6.9; -]	174	50 (28.7)	Not reached [6.7; -]	1.13 [0.78; 1.66]	0.516	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	54 (32.0)	Not reached [6.9; -]	161	42 (26.1)	Not reached [-; -]	1.17 [0.78; 1.76]	0.443	0.458 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	25 (40.3)	7.7 [2.1; -]	59	19 (32.2)	10.9 [6.5; -]	1.55 [0.84; 2.86]	0.162	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	36 (32.7)	Not reached [5.3; -]	117	33 (28.2)	Not reached [6.2; -]	1.14 [0.71; 1.83]	0.590	0.545 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	42 (35.0)	Not reached [6.6; -]	101	27 (26.7)	Not reached [10.9; -]	1.41 [0.86; 2.30]	0.172	
Race									
White	171	60 (35.1)	Not reached [6.2; -]	159	38 (23.9)	Not reached [-; -]	1.56 [1.03; 2.35]	0.035	0.067 (70.11 %)
Non-White	60	19 (31.7)	Not reached [6.3; -]	60	23 (38.3)	10.9 [6.1; -]	0.76 [0.40; 1.45]	0.409	
Smoking Status									
Never	45	18 (40.0)	4.1 [2.1; -]	56	14 (25.0)	Not reached [6.5; -]	2.26 [1.04; 4.90]	0.040	0.212 (35.46 %)
Former	137	42 (30.7)	Not reached [9.0; -]	132	35 (26.5)	Not reached [-; -]	1.02 [0.65; 1.62]	0.921	
Current	49	19 (38.8)	8.3 [3.0; -]	31	12 (38.7)	10.9 [3.7; -]	1.06 [0.48; 2.35]	0.888	
Disease Status									
Metastatic	164	52 (31.7)	Not reached [8.3; -]	143	41 (28.7)	Not reached [6.5; -]	1.11 [0.73; 1.70]	0.626	0.690 (0.00 %)
Recurrent	63	24 (38.1)	7.7 [2.6; -]	74	20 (27.0)	Not reached [6.5; -]	1.30 [0.69; 2.42]	0.415	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more decrease from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4G-72: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	59 (33.0)	Not reached [-; -]	190	69 (36.3)	Not reached [4.9; -]	0.94 [0.66; 1.34]	0.729	0.576 (0.00 %)
Female	52	16 (30.8)	Not reached [3.6; -]	30	10 (33.3)	Not reached [2.4; -]	1.21 [0.54; 2.72]	0.646	
Age									
< 65 years	144	46 (31.9)	Not reached [5.9; -]	139	48 (34.5)	Not reached [4.9; -]	1.01 [0.67; 1.52]	0.973	0.413 (0.00 %)
≥ 65 years	87	29 (33.3)	Not reached [4.1; -]	81	31 (38.3)	Not reached [2.2; -]	0.76 [0.45; 1.29]	0.311	
ECOG									
0	91	28 (30.8)	Not reached [-; -]	88	32 (36.4)	Not reached [4.9; -]	0.91 [0.54; 1.54]	0.736	0.872 (0.00 %)
1	140	47 (33.6)	Not reached [4.8; -]	132	47 (35.6)	7.6 [4.5; -]	0.97 [0.64; 1.46]	0.869	
Geographic Region									
North America	51	13 (25.5)	Not reached [3.7; -]	46	21 (45.7)	3.7 [1.6; -]	0.55 [0.26; 1.18]	0.126	0.321 (12.04 %)
Europe	75	27 (36.0)	Not reached [3.9; -]	79	25 (31.6)	8.4 [2.6; -]	1.05 [0.61; 1.84]	0.851	
Rest of World	105	35 (33.3)	Not reached [5.9; -]	95	33 (34.7)	Not reached [4.9; -]	1.06 [0.65; 1.73]	0.820	
HPV Status									
Positive	51	15 (29.4)	Not reached [-; -]	46	20 (43.5)	4.2 [1.7; -]	0.56 [0.28; 1.14]	0.112	0.142 (53.73 %)
Negative	180	60 (33.3)	Not reached [5.1; -]	174	59 (33.9)	Not reached [6.1; -]	1.02 [0.71; 1.47]	0.902	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	54 (32.0)	Not reached [-; -]	161	53 (32.9)	Not reached [6.1; -]	0.94 [0.64; 1.38]	0.755	0.807 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	21 (33.9)	Not reached [3.8; -]	59	26 (44.1)	4.9 [1.8; -]	0.86 [0.48; 1.54]	0.617	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	36 (32.7)	Not reached [4.4; -]	117	45 (38.5)	6.1 [3.0; -]	0.80 [0.51; 1.25]	0.324	0.342 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	38 (31.7)	Not reached [5.9; -]	101	33 (32.7)	Not reached [7.6; -]	1.09 [0.68; 1.75]	0.706	
Race									
White	171	56 (32.7)	Not reached [7.9; -]	159	51 (32.1)	Not reached [7.6; -]	1.01 [0.69; 1.48]	0.967	0.454 (0.00 %)
Non-White	60	19	Not reached	60	28	4.9	0.77	0.390	

		(31.7)	[4.1; -]		(46.7)	[4.1; -]	[0.42; 1.41]		
Smoking Status									
Never	45	12 (26.7)	Not reached [3.9; -]	56	22 (39.3)	7.6 [2.2; -]	0.77 [0.37; 1.61]	0.492	0.852 (0.00 %)
Former	137	45 (32.8)	Not reached [7.9; -]	132	44 (33.3)	Not reached [4.9; -]	0.98 [0.64; 1.50]	0.916	
Current	49	18 (36.7)	Not reached [2.9; -]	31	13 (41.9)	8.4 [1.1; -]	0.99 [0.47; 2.07]	0.977	
Disease Status									
Metastatic	164	46 (28.0)	Not reached [-; -]	143	54 (37.8)	Not reached [4.2; -]	0.75 [0.50; 1.12]	0.163	0.142 (53.68 %)
Recurrent	63	27 (42.9)	4.4 [2.0; -]	74	24 (32.4)	Not reached [4.5; -]	1.28 [0.71; 2.29]	0.411	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more decrease from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-73: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	25 (14.0)	Not reached [-; -]	190	28 (14.7)	Not reached [-; -]	0.85 [0.49; 1.48]	0.567	0.121 (58.40 %)
Female	52	11 (21.2)	Not reached [-; -]	30	4 (13.3)	Not reached [-; -]	2.39 [0.73; 7.78]	0.149	
Age									
< 65 years	144	21 (14.6)	Not reached [-; -]	139	19 (13.7)	Not reached [-; -]	1.09 [0.58; 2.05]	0.790	0.519 (0.00 %)
≥ 65 years	87	15 (17.2)	Not reached [-; -]	81	13 (16.0)	Not reached [-; -]	0.78 [0.35; 1.74]	0.541	
ECOG									
0	91	16 (17.6)	Not reached [12.0; -]	88	15 (17.0)	Not reached [-; -]	0.98 [0.48; 1.99]	0.952	0.877 (0.00 %)
1	140	20 (14.3)	Not reached [-; -]	132	17 (12.9)	Not reached [10.6; -]	1.06 [0.55; 2.04]	0.871	
Geographic Region									
North America	51	6 (11.8)	Not reached [-; -]	46	8 (17.4)	Not reached [-; -]	0.97 [0.33; 2.87]	0.961	0.964 (0.00 %)

Europe	75	13 (17.3)	Not reached [-; -]	79	9 (11.4)	Not reached [-; -]	1.16 [0.48; 2.83]	0.743	
Rest of World	105	17 (16.2)	Not reached [12.0; -]	95	15 (15.8)	Not reached [10.6; -]	1.14 [0.57; 2.31]	0.707	
HPV Status									
Positive	51	7 (13.7)	Not reached [-; -]	46	7 (15.2)	Not reached [-; -]	0.82 [0.28; 2.38]	0.712	0.632 (0.00 %)
Negative	180	29 (16.1)	Not reached [-; -]	174	25 (14.4)	Not reached [-; -]	1.09 [0.64; 1.88]	0.742	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	29 (17.2)	Not reached [-; -]	161	25 (15.5)	Not reached [-; -]	1.06 [0.62; 1.82]	0.827	0.792 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	7 (11.3)	Not reached [-; -]	59	7 (11.9)	Not reached [-; -]	0.90 [0.31; 2.63]	0.853	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	20 (18.2)	Not reached [-; -]	117	18 (15.4)	Not reached [10.6; -]	1.14 [0.60; 2.17]	0.685	0.497 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	15 (12.5)	Not reached [-; -]	101	14 (13.9)	Not reached [-; -]	0.81 [0.38; 1.72]	0.584	
Race									
White	171	24 (14.0)	Not reached [-; -]	159	19 (11.9)	Not reached [-; -]	1.12 [0.61; 2.06]	0.726	0.894 (0.00 %)
Non-White	60	12 (20.0)	Not reached [12.0; -]	60	13 (21.7)	Not reached [10.6; -]	1.04 [0.45; 2.38]	0.926	
Smoking Status									
Never	45	7 (15.6)	Not reached [-; -]	56	5 (8.9)	Not reached [-; -]	2.10 [0.65; 6.79]	0.217	0.413 (0.00 %)
Former	137	25 (18.2)	Not reached [-; -]	132	24 (18.2)	Not reached [10.6; -]	0.88 [0.49; 1.56]	0.650	
Current	49	4 (8.2)	Not reached [-; -]	31	3 (9.7)	Not reached [-; -]	0.86 [0.19; 3.95]	0.841	
Disease Status									
Metastatic	164	25 (15.2)	Not reached [-; -]	143	18 (12.6)	Not reached [-; -]	1.17 [0.63; 2.17]	0.612	0.473 (0.00 %)
Recurrent	63	10 (15.9)	Not reached [12.0; -]	74	14 (18.9)	Not reached [10.6; -]	0.80 [0.34; 1.87]	0.604	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more decrease from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4G-74: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Age									
< 65 years	144	40 (27.8)	Not reached [10.7; -]	139	33 (23.7)	Not reached [10.6; -]	1.21 [0.76; 1.95]	0.420	0.380 (0.00 %)
≥ 65 years	87	25 (28.7)	23.7 [8.0; -]	81	22 (27.2)	Not reached [8.9; -]	0.86 [0.47; 1.59]	0.627	
ECOG									
0	91	31 (34.1)	Not reached [6.5; -]	88	20 (22.7)	Not reached [-; -]	1.67 [0.95; 2.94]	0.077	0.053 (73.38 %)
1	140	34 (24.3)	Not reached [10.7; -]	132	35 (26.5)	10.6 [8.9; -]	0.80 [0.49; 1.30]	0.361	
Geographic Region									
North America	51	9 (17.6)	Not reached [10.7; -]	46	15 (32.6)	9.1 [4.9; -]	0.74 [0.30; 1.83]	0.518	0.328 (10.26 %)
Europe	75	15 (20.0)	Not reached [23.7; -]	79	14 (17.7)	Not reached [-; -]	0.95 [0.45; 2.03]	0.901	
Rest of World	105	41 (39.0)	7.9 [4.9; -]	95	26 (27.4)	Not reached [10.6; -]	1.50 [0.91; 2.47]	0.108	
HPV Status									
Positive	51	17 (33.3)	Not reached [6.3; -]	46	14 (30.4)	Not reached [3.8; -]	0.89 [0.43; 1.85]	0.760	0.606 (0.00 %)
Negative	180	48 (26.7)	Not reached [23.7; -]	174	41 (23.6)	Not reached [10.6; -]	1.11 [0.73; 1.70]	0.616	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	50 (29.6)	23.7 [8.4; -]	161	37 (23.0)	Not reached [9.1; -]	1.16 [0.75; 1.78]	0.507	0.444 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	15 (24.2)	Not reached [-; -]	59	18 (30.5)	Not reached [8.9; -]	0.84 [0.42; 1.69]	0.625	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	33 (30.0)	Not reached [6.3; -]	117	28 (23.9)	Not reached [7.9; -]	1.24 [0.75; 2.06]	0.405	0.304 (5.55 %)
CPS ≥ 20	120	31 (25.8)	Not reached [23.7; -]	101	27 (26.7)	Not reached [9.1; -]	0.84 [0.49; 1.44]	0.529	
Race									
White	171	40 (23.4)	Not reached [23.7; -]	159	37 (23.3)	Not reached [8.9; -]	0.93 [0.59; 1.46]	0.744	0.252 (23.80 %)
Non-White	60	25 (41.7)	6.4 [4.1; -]	60	18 (30.0)	Not reached [7.9; -]	1.47 [0.77; 2.82]	0.242	
Smoking Status									
Never	45	15 (33.3)	Not reached [4.9; -]	56	14 (25.0)	Not reached [6.8; -]	1.36 [0.63; 2.92]	0.437	0.730 (0.00 %)
Former	137	40	23.7	132	34	Not reached	0.94	0.803	

		(29.2)	[8.4; -]		(25.8)	[10.6; -]	[0.59; 1.51]		
Current	49	10 (20.4)	Not reached [10.7; -]	31	7 (22.6)	Not reached [8.9; -]	1.07 [0.40; 2.81]	0.898	
Disease Status									
Metastatic	164	45 (27.4)	Not reached [23.7; -]	143	39 (27.3)	Not reached [9.1; -]	0.94 [0.60; 1.46]	0.778	0.264 (19.80 %)
Recurrent	63	19 (30.2)	Not reached [6.3; -]	74	16 (21.6)	Not reached [10.6; -]	1.49 [0.76; 2.93]	0.250	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more decrease from baseline with confirmation
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4G-75: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für die Funktionsskala Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	179	49 (27.4)	Not reached [12.0; -]	190	64 (33.7)	Not reached [6.5; -]	0.73 [0.50; 1.07]	0.102	0.370 (0.00 %)
Female	52	13 (25.0)	Not reached [5.2; -]	30	8 (26.7)	Not reached [5.4; -]	1.17 [0.45; 3.05]	0.748	
Age									
< 65 years	144	36 (25.0)	Not reached [-; -]	139	47 (33.8)	Not reached [6.2; -]	0.66 [0.42; 1.03]	0.070	0.757 (0.00 %)
≥ 65 years	87	26 (29.9)	Not reached [9.3; -]	81	25 (30.9)	Not reached [5.6; -]	0.74 [0.41; 1.33]	0.320	
ECOG									
0	91	27 (29.7)	Not reached [12.0; -]	88	29 (33.0)	Not reached [6.2; -]	0.82 [0.49; 1.40]	0.476	0.753 (0.00 %)
1	140	35 (25.0)	Not reached [-; -]	132	43 (32.6)	Not reached [4.9; -]	0.74 [0.47; 1.16]	0.187	
Geographic Region									
North America	51	10 (19.6)	Not reached [-; -]	46	14 (30.4)	Not reached [2.5; -]	0.73 [0.31; 1.69]	0.457	0.984 (0.00 %)
Europe	75	20 (26.7)	Not reached [12.2; -]	79	22 (27.8)	Not reached [5.6; -]	0.80 [0.43; 1.49]	0.481	
Rest of World	105	32 (30.5)	12.0 [9.3; -]	95	36 (37.9)	Not reached [4.9; -]	0.77 [0.47; 1.26]	0.303	
HPV Status									

Positive	51	13 (25.5)	Not reached [-; -]	46	15 (32.6)	Not reached [4.0; -]	0.63 [0.29; 1.36]	0.238	0.564 (0.00 %)
Negative	180	49 (27.2)	Not reached [12.0; -]	174	57 (32.8)	Not reached [6.5; -]	0.81 [0.55; 1.19]	0.280	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	169	45 (26.6)	Not reached [12.0; -]	161	53 (32.9)	Not reached [5.4; -]	0.73 [0.49; 1.08]	0.118	0.559 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	62	17 (27.4)	Not reached [-; -]	59	19 (32.2)	Not reached [6.2; -]	0.91 [0.47; 1.76]	0.784	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	110	30 (27.3)	12.2 [8.0; -]	117	38 (32.5)	Not reached [4.9; -]	0.72 [0.44; 1.17]	0.181	0.816 (0.00 %)
CPS ≥ 20	120	31 (25.8)	Not reached [-; -]	101	33 (32.7)	Not reached [6.5; -]	0.78 [0.47; 1.28]	0.323	
Race									
White	171	44 (25.7)	Not reached [12.2; -]	159	47 (29.6)	Not reached [-; -]	0.80 [0.53; 1.21]	0.289	0.790 (0.00 %)
Non-White	60	18 (30.0)	12.0 [7.6; -]	60	25 (41.7)	Not reached [4.0; -]	0.72 [0.38; 1.37]	0.314	
Smoking Status									
Never	45	10 (22.2)	Not reached [8.0; -]	56	20 (35.7)	Not reached [2.5; -]	0.54 [0.24; 1.21]	0.135	0.261 (25.59 %)
Former	137	43 (31.4)	Not reached [12.0; -]	132	41 (31.1)	Not reached [6.2; -]	1.00 [0.65; 1.55]	0.990	
Current	49	9 (18.4)	Not reached [-; -]	31	11 (35.5)	Not reached [1.3; -]	0.54 [0.22; 1.32]	0.177	
Disease Status									
Metastatic	164	40 (24.4)	Not reached [-; -]	143	46 (32.2)	Not reached [6.5; -]	0.72 [0.47; 1.12]	0.145	0.751 (0.00 %)
Recurrent	63	20 (31.7)	12.0 [6.2; -]	74	25 (33.8)	Not reached [4.5; -]	0.82 [0.44; 1.53]	0.530	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1

d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more decrease from baseline with confirmation

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. For subgroup of PD-L1 CPS<20, ≥20 the analysis is stratified by ECOG and HPV status

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4G-76: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
Adverse Events	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	184	181 (98.4)	0.4 [0.3; 0.6]	211	210 (99.5)	0.4 [0.3; 0.6]	0.79 [0.65; 0.97]	0.026	0.660 (0.00 %)
Female	53	52 (98.1)	0.3 [0.3; 0.7]	34	34 (100.0)	0.3 [0.1; 0.4]	0.71 [0.45; 1.11]	0.135	
Age									
< 65 years	149	147 (98.7)	0.4 [0.3; 0.6]	157	157 (100.0)	0.4 [0.3; 0.6]	0.77 [0.61; 0.97]	0.028	0.766 (0.00 %)
≥ 65 years	88	86 (97.7)	0.6 [0.3; 0.7]	88	87 (98.9)	0.4 [0.3; 0.6]	0.82 [0.60; 1.10]	0.189	
ECOG									
0	91	90 (98.9)	0.6 [0.3; 0.7]	97	97 (100.0)	0.6 [0.3; 0.7]	0.87 [0.65; 1.16]	0.333	0.332 (0.00 %)
1	146	143 (97.9)	0.4 [0.3; 0.6]	148	147 (99.3)	0.4 [0.3; 0.4]	0.72 [0.57; 0.91]	0.006	
Geographic Region									
North America	51	50 (98.0)	0.3 [0.1; 0.7]	49	49 (100.0)	0.3 [0.1; 0.6]	0.96 [0.65; 1.44]	0.852	0.388 (0.00 %)
Europe	76	75 (98.7)	0.3 [0.3; 0.9]	90	90 (100.0)	0.6 [0.4; 0.7]	0.82 [0.60; 1.13]	0.234	
Rest of World	110	108 (98.2)	0.6 [0.4; 0.6]	106	105 (99.1)	0.4 [0.3; 0.6]	0.69 [0.52; 0.91]	0.009	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	173	170 (98.3)	0.4 [0.3; 0.6]	180	179 (99.4)	0.4 [0.3; 0.6]	0.84 [0.68; 1.04]	0.113	0.316 (0.36 %)
TPS ≥ 50 %	64	63 (98.4)	0.4 [0.3; 0.9]	65	65 (100.0)	0.4 [0.3; 0.7]	0.68 [0.47; 0.97]	0.036	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	114	112 (98.2)	0.6 [0.4; 0.7]	128	127 (99.2)	0.4 [0.3; 0.6]	0.80 [0.62; 1.03]	0.087	0.689 (0.00 %)
CPS ≥ 20	122	120 (98.4)	0.4 [0.3; 0.6]	115	115 (100.0)	0.4 [0.3; 0.7]	0.74 [0.57; 0.97]	0.026	
Race									
White	175	171 (97.7)	0.6 [0.3; 0.7]	180	179 (99.4)	0.4 [0.3; 0.6]	0.79 [0.64; 0.97]	0.028	0.788 (0.00 %)
Non-White	62	62 (100.0)	0.4 [0.3; 0.6]	64	64 (100.0)	0.3 [0.3; 0.6]	0.83 [0.58; 1.19]	0.315	
Smoking Status									

Never	48	47 (97.9)	0.6 [0.3; 0.9]	58	58 (100.0)	0.4 [0.3; 0.7]	0.72 [0.49; 1.07]	0.101	0.623 (0.00 %)
Former	140	138 (98.6)	0.4 [0.3; 0.6]	150	149 (99.3)	0.4 [0.3; 0.6]	0.86 [0.68; 1.09]	0.204	
Current	49	48 (98.0)	0.6 [0.3; 0.9]	36	36 (100.0)	0.6 [0.1; 0.7]	0.70 [0.45; 1.10]	0.123	
Disease Status									
Metastatic	169	166 (98.2)	0.4 [0.3; 0.6]	162	161 (99.4)	0.4 [0.3; 0.6]	0.81 [0.65; 1.01]	0.064	0.674 (0.00 %)
Recurrent	64	64 (100.0)	0.6 [0.3; 0.9]	80	80 (100.0)	0.4 [0.3; 0.7]	0.74 [0.53; 1.04]	0.085	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4G-77: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
Serious Adverse Events	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	184	112 (60.9)	15.7 [10.9; 35.0]	211	102 (48.3)	46.3 [24.1; -]	1.36 [1.04; 1.78]	0.027	0.920 (0.00 %)
Female	53	38 (71.7)	11.1 [3.7; 15.1]	34	19 (55.9)	10.6 [2.1; -]	1.31 [0.76; 2.28]	0.331	
Age									
< 65 years	149	90 (60.4)	15.7 [10.0; 31.1]	157	77 (49.0)	46.3 [24.1; 171.0]	1.36 [1.00; 1.85]	0.048	0.818 (0.00 %)
≥ 65 years	88	60 (68.2)	12.3 [8.1; 24.1]	88	44 (50.0)	23.1 [10.0; -]	1.44 [0.97; 2.14]	0.067	
ECOG									
0	91	47 (51.6)	37.7 [15.1; -]	97	41 (42.3)	171.0 [31.7; 171.0]	1.24 [0.81; 1.89]	0.327	0.456 (0.00 %)
1	146	103 (70.5)	9.3 [4.6; 13.6]	148	80 (54.1)	26.1 [11.3; 50.6]	1.50 [1.12; 2.02]	0.006	
Geographic Region									
North America	51	34 (66.7)	14.1 [3.0; 35.0]	49	21 (42.9)	50.6 [21.3; -]	1.90 [1.10; 3.28]	0.022	0.381 (0.00 %)
Europe	76	55 (72.4)	11.7 [6.9; 16.6]	90	48 (53.3)	22.6 [9.4; -]	1.42 [0.96; 2.10]	0.077	
Rest of World	110	61 (55.5)	18.4 [10.9; 110.7]	106	52 (49.1)	46.3 [17.1; 171.0]	1.19 [0.82; 1.73]	0.361	

HPV Status									
Positive	52	28 (53.8)	15.1 [6.0; -]	51	26 (51.0)	47.6 [9.4; -]	1.16 [0.68; 1.98]	0.588	0.459 (0.00 %)
Negative	185	122 (65.9)	13.1 [10.4; 18.4]	194	95 (49.0)	42.6 [23.1; -]	1.45 [1.11; 1.90]	0.007	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	173	113 (65.3)	13.1 [9.3; 18.4]	180	89 (49.4)	46.3 [21.1; -]	1.50 [1.13; 1.98]	0.005	0.330 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	64	37 (57.8)	16.7 [8.1; -]	65	32 (49.2)	32.1 [9.4; -]	1.14 [0.71; 1.83]	0.593	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	114	70 (61.4)	15.0 [9.3; 36.3]	128	67 (52.3)	26.1 [12.3; -]	1.24 [0.89; 1.74]	0.208	0.362 (0.00 %)
CPS ≥ 20	122	79 (64.8)	13.1 [9.0; 21.9]	115	53 (46.1)	46.3 [23.1; -]	1.56 [1.10; 2.21]	0.013	
Race									
White	175	110 (62.9)	13.1 [10.0; 21.9]	180	87 (48.3)	46.3 [20.1; -]	1.39 [1.05; 1.85]	0.022	0.910 (0.00 %)
Non-White	62	40 (64.5)	14.1 [3.7; 35.0]	64	33 (51.6)	47.6 [12.4; 171.0]	1.44 [0.90; 2.29]	0.128	
Smoking Status									
Never	48	33 (68.8)	10.2 [3.1; 30.6]	58	34 (58.6)	18.2 [7.3; -]	1.27 [0.78; 2.05]	0.337	0.612 (0.00 %)
Former	140	90 (64.3)	15.0 [10.0; 24.1]	150	68 (45.3)	50.6 [24.1; -]	1.57 [1.15; 2.16]	0.005	
Current	49	27 (55.1)	15.7 [9.1; -]	36	18 (50.0)	46.3 [8.6; -]	1.18 [0.65; 2.15]	0.581	
Disease Status									
Metastatic	169	109 (64.5)	15.1 [10.0; 21.9]	162	76 (46.9)	47.6 [21.3; -]	1.48 [1.10; 1.99]	0.009	0.399 (0.00 %)
Recurrent	64	40 (62.5)	12.4 [7.0; 37.7]	80	45 (56.3)	24.1 [9.3; 171.0]	1.19 [0.77; 1.82]	0.437	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4G-78: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
Adverse Events Grade 3-5	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	184	156 (84.8)	5.4 [3.1; 6.4]	211	170 (80.6)	5.1 [4.1; 6.0]	1.07 [0.86; 1.32]	0.568	0.102 (62.56 %)
Female	53	47 (88.7)	3.0 [1.9; 6.1]	34	33 (97.1)	2.0 [1.1; 2.4]	0.70 [0.45; 1.10]	0.124	
Age									
< 65 years	149	128 (85.9)	4.6 [3.0; 6.4]	157	130 (82.8)	4.1 [3.1; 5.9]	1.08 [0.84; 1.37]	0.561	0.657 (0.00 %)
≥ 65 years	88	75 (85.2)	5.3 [2.9; 6.4]	88	73 (83.0)	5.1 [3.0; 6.0]	0.98 [0.71; 1.36]	0.905	
ECOG									
0	91	76 (83.5)	6.0 [3.1; 7.6]	97	79 (81.4)	5.7 [4.1; 9.7]	1.08 [0.79; 1.48]	0.644	0.703 (0.00 %)
1	146	127 (87.0)	3.7 [2.9; 6.1]	148	124 (83.8)	3.4 [2.7; 5.0]	1.00 [0.78; 1.28]	0.976	
Geographic Region									
North America	51	46 (90.2)	2.1 [1.3; 3.1]	49	42 (85.7)	3.7 [2.4; 5.0]	1.37 [0.90; 2.09]	0.139	0.331 (9.54 %)
Europe	76	64 (84.2)	6.1 [3.7; 9.9]	90	72 (80.0)	5.9 [4.1; 9.4]	0.98 [0.70; 1.38]	0.930	
Rest of World	110	93 (84.5)	6.1 [3.0; 7.3]	106	89 (84.0)	3.9 [2.9; 5.1]	0.94 [0.70; 1.26]	0.694	
HPV Status									
Positive	52	42 (80.8)	2.9 [1.9; 6.1]	51	41 (80.4)	4.1 [3.0; 11.3]	1.19 [0.77; 1.84]	0.424	0.456 (0.00 %)
Negative	185	161 (87.0)	5.7 [3.3; 6.6]	194	162 (83.5)	4.2 [3.1; 5.4]	0.99 [0.80; 1.23]	0.944	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	173	152 (87.9)	3.7 [3.0; 6.1]	180	150 (83.3)	4.4 [3.1; 6.0]	1.14 [0.91; 1.43]	0.267	0.150 (51.66 %)
TPS ≥ 50 %	64	51 (79.7)	6.1 [3.0; 11.0]	65	53 (81.5)	4.1 [3.0; 5.7]	0.82 [0.56; 1.20]	0.309	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	114	100 (87.7)	3.7 [3.0; 6.1]	128	105 (82.0)	5.1 [3.0; 7.6]	1.15 [0.87; 1.51]	0.320	0.331 (0.00 %)
CPS ≥ 20	122	102 (83.6)	5.4 [3.0; 7.0]	115	96 (83.5)	4.0 [3.1; 5.1]	0.95 [0.72; 1.25]	0.699	
Race									
White	175	149 (85.1)	5.4 [3.1; 6.4]	180	147 (81.7)	5.1 [4.1; 6.1]	1.04 [0.83; 1.31]	0.745	0.918 (0.00 %)

Non-White	62	54 (87.1)	3.0 [1.3; 6.3]	64	55 (85.9)	2.9 [2.1; 4.0]	1.01 [0.70; 1.48]	0.939	
Smoking Status									
Never	48	43 (89.6)	3.1 [2.0; 6.4]	58	49 (84.5)	3.1 [2.1; 5.0]	1.10 [0.73; 1.66]	0.641	0.900 (0.00 %)
Former	140	120 (85.7)	5.7 [3.1; 6.3]	150	124 (82.7)	4.7 [3.1; 5.9]	1.01 [0.78; 1.30]	0.956	
Current	49	40 (81.6)	4.6 [2.7; 10.0]	36	29 (80.6)	7.9 [3.1; 10.0]	1.11 [0.69; 1.79]	0.667	
Disease Status									
Metastatic	169	144 (85.2)	6.0 [3.0; 6.4]	162	131 (80.9)	4.4 [3.6; 6.0]	1.07 [0.84; 1.35]	0.594	0.804 (0.00 %)
Recurrent	64	57 (89.1)	3.4 [2.9; 6.1]	80	69 (86.3)	3.1 [2.1; 5.7]	1.01 [0.71; 1.44]	0.951	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4G-79: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
Discontinuation due to Adverse Events	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	184	65 (35.3)	Not reached [49.6; -]	211	56 (26.5)	171.0 [171.0; -]	1.30 [0.91; 1.86]	0.156	0.498 (0.00 %)
Female	53	17 (32.1)	Not reached [30.6; -]	34	11 (32.4)	Not reached [10.0; -]	0.97 [0.45; 2.07]	0.940	
Age									
< 65 years	149	49 (32.9)	Not reached [44.6; -]	157	38 (24.2)	171.0 [171.0; -]	1.41 [0.92; 2.16]	0.117	0.368 (0.00 %)
≥ 65 years	88	33 (37.5)	Not reached [48.3; -]	88	29 (33.0)	Not reached [-; -]	1.04 [0.63; 1.72]	0.881	
ECOG									
0	91	24 (26.4)	Not reached [-; -]	97	29 (29.9)	171.0 [171.0; -]	0.83 [0.48; 1.43]	0.503	0.075 (68.44 %)
1	146	58 (39.7)	49.6 [30.6; -]	148	38 (25.7)	Not reached [50.6; -]	1.54 [1.02; 2.32]	0.038	
Geographic Region									
North America	51	23 (45.1)	49.6 [15.6; -]	49	16 (32.7)	Not reached [50.6; -]	1.33 [0.70; 2.53]	0.382	0.938 (0.00 %)

Europe	76	32 (42.1)	Not reached [18.3; -]	90	30 (33.3)	Not reached [37.3; -]	1.17 [0.71; 1.93]	0.542	
Rest of World	110	27 (24.5)	Not reached [-; -]	106	21 (19.8)	Not reached [171.0; -]	1.31 [0.73; 2.33]	0.367	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	173	57 (32.9)	Not reached [49.6; -]	180	47 (26.1)	171.0 [171.0; -]	1.28 [0.87; 1.89]	0.216	0.733 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	64	25 (39.1)	Not reached [28.4; -]	65	20 (30.8)	Not reached [-; -]	1.13 [0.63; 2.04]	0.683	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	114	37 (32.5)	Not reached [48.3; -]	128	36 (28.1)	171.0 [171.0; -]	1.16 [0.73; 1.84]	0.538	0.639 (0.00 %)
CPS ≥ 20	122	45 (36.9)	Not reached [44.6; -]	115	30 (26.1)	Not reached [50.6; -]	1.35 [0.85; 2.15]	0.202	
Race									
White	175	68 (38.9)	Not reached [44.6; -]	180	51 (28.3)	Not reached [50.6; -]	1.28 [0.89; 1.84]	0.191	0.670 (0.00 %)
Non-White	62	14 (22.6)	Not reached [-; -]	64	15 (23.4)	171.0 [171.0; -]	1.07 [0.51; 2.24]	0.866	
Smoking Status									
Never	48	20 (41.7)	54.7 [18.3; -]	58	22 (37.9)	Not reached [13.7; -]	1.03 [0.56; 1.90]	0.913	0.633 (0.00 %)
Former	140	45 (32.1)	Not reached [49.6; -]	150	37 (24.7)	171.0 [171.0; -]	1.25 [0.81; 1.94]	0.321	
Current	49	17 (34.7)	Not reached [20.1; -]	36	8 (22.2)	Not reached [-; -]	1.72 [0.74; 3.98]	0.208	
Disease Status									
Metastatic	169	58 (34.3)	Not reached [54.7; -]	162	39 (24.1)	Not reached [50.6; -]	1.32 [0.88; 1.99]	0.181	0.843 (0.00 %)
Recurrent	64	24 (37.5)	Not reached [23.4; -]	80	26 (32.5)	171.0 [171.0; -]	1.23 [0.70; 2.16]	0.465	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

AEOSI gesamt

Tabelle 4G-80: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt AEOSI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
AEOSI	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	184	51 (27.7)	Not reached [96.7; -]	211	50 (23.7)	Not reached [-; -]	1.06 [0.71; 1.57]	0.777	0.431 (0.00 %)
Female	53	12 (22.6)	100.4 [35.9; -]	34	9 (26.5)	Not reached [34.1; -]	0.72 [0.30; 1.72]	0.462	
Age									
< 65 years	149	35 (23.5)	Not reached [56.9; -]	157	43 (27.4)	Not reached [47.3; -]	0.76 [0.49; 1.19]	0.234	0.052 (73.49 %)
≥ 65 years	88	28 (31.8)	100.4 [33.3; -]	88	16 (18.2)	Not reached [-; -]	1.63 [0.87; 3.04]	0.124	
ECOG									
0	91	26 (28.6)	Not reached [96.7; -]	97	20 (20.6)	Not reached [47.3; -]	1.22 [0.68; 2.20]	0.511	0.350 (0.00 %)
1	146	37 (25.3)	Not reached [56.9; -]	148	39 (26.4)	Not reached [-; -]	0.85 [0.54; 1.35]	0.498	
Geographic Region									
North America	51	17 (33.3)	35.9 [24.9; -]	49	15 (30.6)	Not reached [47.3; -]	1.12 [0.56; 2.25]	0.746	0.802 (0.00 %)
Europe	76	18 (23.7)	Not reached [100.4; -]	90	16 (17.8)	Not reached [-; -]	1.11 [0.56; 2.19]	0.774	
Rest of World	110	28 (25.5)	96.7 [56.9; -]	106	28 (26.4)	Not reached [-; -]	0.87 [0.52; 1.48]	0.614	
HPV Status									
Positive	52	16 (30.8)	101.1 [32.0; -]	51	13 (25.5)	Not reached [37.3; -]	0.95 [0.45; 1.99]	0.890	0.934 (0.00 %)
Negative	185	47 (25.4)	Not reached [60.1; -]	194	46 (23.7)	Not reached [-; -]	0.98 [0.65; 1.48]	0.938	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	173	45 (26.0)	Not reached [56.9; -]	180	43 (23.9)	Not reached [47.3; -]	1.05 [0.69; 1.59]	0.827	0.551 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	64	18 (28.1)	100.4 [60.1; -]	65	16 (24.6)	Not reached [-; -]	0.82 [0.41; 1.65]	0.573	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	114	25 (21.9)	Not reached [56.9; -]	128	27 (21.1)	Not reached [47.3; -]	0.99 [0.57; 1.71]	0.973	0.857 (0.00 %)
CPS ≥ 20	122	38 (31.1)	100.4 [60.1; -]	115	32 (27.8)	Not reached [-; -]	0.93 [0.57; 1.50]	0.755	
Race									
White	175	49 (28.0)	101.1 [60.1; -]	180	43 (23.9)	Not reached [-; -]	1.00 [0.66; 1.51]	0.995	0.847 (0.00 %)

Non-White	62	14 (22.6)	Not reached [-; -]	64	16 (25.0)	Not reached [-; -]	0.92 [0.45; 1.89]	0.821	
Smoking Status									
Never	48	17 (35.4)	56.9 [30.6; 101.1]	58	11 (19.0)	Not reached [37.3; -]	1.71 [0.79; 3.69]	0.172	0.314 (13.61 %)
Former	140	38 (27.1)	Not reached [60.1; -]	150	41 (27.3)	Not reached [47.3; -]	0.91 [0.58; 1.42]	0.673	
Current	49	8 (16.3)	Not reached [46.1; -]	36	7 (19.4)	Not reached [-; -]	0.76 [0.27; 2.09]	0.594	
Disease Status									
Metastatic	169	47 (27.8)	Not reached [56.9; -]	162	37 (22.8)	Not reached [47.3; -]	1.04 [0.67; 1.61]	0.855	0.997 (0.00 %)
Recurrent	64	16 (25.0)	100.4 [60.1; -]	80	19 (23.8)	Not reached [-; -]	1.04 [0.53; 2.02]	0.907	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Schwerwiegende AEOSI

Tabelle 4G-81: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
Serious AEOSI	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	184	9 (4.9)	Not reached [-; -]	211	10 (4.7)	Not reached [-; -]	0.98 [0.40; 2.43]	0.973	n.a.
Female	53	3 (5.7)	Not reached [-; -]	34	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
Age									
< 65 years	149	9 (6.0)	Not reached [-; -]	157	7 (4.5)	Not reached [-; -]	1.33 [0.49; 3.57]	0.573	0.724 (0.00 %)
≥ 65 years	88	3 (3.4)	Not reached [-; -]	88	3 (3.4)	Not reached [-; -]	0.95 [0.19; 4.70]	0.947	
ECOG									
0	91	0 (0.0)	Not reached [-; -]	97	2 (2.1)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
1	146	12 (8.2)	Not reached [-; -]	148	8 (5.4)	Not reached [-; -]	1.49 [0.61; 3.65]	0.382	
Geographic Region									
North America	51	5 (9.8)	Not reached [-; -]	49	3 (6.1)	Not reached [-; -]	1.62 [0.39; 6.80]	0.509	0.525 (0.00 %)
Europe	76	1	Not reached	90	3	Not reached	0.37	0.390	

		(1.3)	[-; -]		(3.3)	[-; -]	[0.04; 3.57]		
Rest of World	110	6 (5.5)	Not reached [-; -]	106	4 (3.8)	Not reached [-; -]	1.46 [0.41; 5.16]	0.561	
HPV Status									
Positive	52	2 (3.8)	Not reached [-; -]	51	5 (9.8)	Not reached [-; -]	0.37 [0.07; 1.89]	0.230	0.082 (66.97 %)
Negative	185	10 (5.4)	Not reached [-; -]	194	5 (2.6)	Not reached [-; -]	2.09 [0.71; 6.13]	0.179	
PD-L1 TPS Status									
TPS < 50 %	173	7 (4.0)	Not reached [-; -]	180	7 (3.9)	Not reached [-; -]	1.00 [0.35; 2.85]	0.999	0.573 (0.00 %)
TPS ≥ 50 %	64	5 (7.8)	Not reached [-; -]	65	3 (4.6)	Not reached [-; -]	1.67 [0.40; 6.97]	0.485	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	114	2 (1.8)	Not reached [-; -]	128	5 (3.9)	Not reached [-; -]	0.43 [0.08; 2.21]	0.311	0.136 (55.02 %)
CPS ≥ 20	122	10 (8.2)	Not reached [-; -]	115	5 (4.3)	Not reached [-; -]	1.90 [0.65; 5.57]	0.240	
Race									
White	175	10 (5.7)	Not reached [-; -]	180	5 (2.8)	Not reached [-; -]	1.96 [0.67; 5.75]	0.222	0.115 (59.69 %)
Non-White	62	2 (3.2)	Not reached [-; -]	64	5 (7.8)	Not reached [-; -]	0.40 [0.08; 2.08]	0.279	
Smoking Status									
Never	48	4 (8.3)	Not reached [-; -]	58	1 (1.7)	Not reached [-; -]	4.91 [0.55; 43.92]	0.155	0.109 (61.10 %)
Former	140	6 (4.3)	Not reached [-; -]	150	9 (6.0)	Not reached [-; -]	0.68 [0.24; 1.90]	0.458	
Current	49	2 (4.1)	Not reached [-; -]	36	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
Disease Status									
Metastatic	169	8 (4.7)	Not reached [-; -]	162	6 (3.7)	Not reached [-; -]	1.26 [0.44; 3.62]	0.674	0.977 (0.00 %)
Recurrent	64	4 (6.3)	Not reached [-; -]	80	4 (5.0)	Not reached [-; -]	1.22 [0.31; 4.89]	0.776	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4G-82: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
AEOSI Grade 3 to 5	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**	**p-Value for Interaction Test (I^2)**
Gender									
Male	184	11 (6.0)	Not reached [-; -]	211	26 (12.3)	Not reached [64.0; -]	0.39 [0.19; 0.80]	0.010	0.190 (41.89 %)
Female	53	3 (5.7)	Not reached [-; -]	34	1 (2.9)	Not reached [-; -]	1.92 [0.20; 18.56]	0.575	
Age									
< 65 years	149	7 (4.7)	Not reached [-; -]	157	17 (10.8)	Not reached [-; -]	0.38 [0.16; 0.93]	0.034	0.613 (0.00 %)
≥ 65 years	88	7 (8.0)	Not reached [-; -]	88	10 (11.4)	Not reached [64.0; -]	0.54 [0.20; 1.46]	0.225	
ECOG									
0	91	1 (1.1)	Not reached [-; -]	97	10 (10.3)	Not reached [-; -]	0.08 [0.01; 0.60]	0.015	0.052 (73.56 %)
1	146	13 (8.9)	Not reached [-; -]	148	17 (11.5)	Not reached [59.4; -]	0.67 [0.32; 1.40]	0.289	
Geographic Region									
North America	51	6 (11.8)	Not reached [-; -]	49	7 (14.3)	Not reached [47.3; -]	0.77 [0.26; 2.30]	0.639	0.266 (24.48 %)
Europe	76	2 (2.6)	Not reached [-; -]	90	10 (11.1)	Not reached [64.0; -]	0.16 [0.03; 0.76]	0.021	
Rest of World	110	6 (5.5)	Not reached [-; -]	106	10 (9.4)	Not reached [59.4; -]	0.53 [0.19; 1.47]	0.223	
HPV Status									
Positive	52	4 (7.7)	Not reached [-; -]	51	7 (13.7)	Not reached [37.3; -]	0.40 [0.12; 1.41]	0.154	0.879 (0.00 %)
Negative	185	10 (5.4)	Not reached [-; -]	194	20 (10.3)	Not reached [64.0; -]	0.45 [0.21; 0.97]	0.043	
PD-L1 CPS									
CPS < 20	114	4 (3.5)	Not reached [-; -]	128	15 (11.7)	Not reached [59.4; -]	0.25 [0.08; 0.75]	0.014	0.160 (49.25 %)
CPS ≥ 20	122	10 (8.2)	Not reached [-; -]	115	12 (10.4)	Not reached [64.0; -]	0.67 [0.29; 1.58]	0.364	
Race									
White	175	12 (6.9)	Not reached [-; -]	180	20 (11.1)	Not reached [64.0; -]	0.49 [0.24; 1.01]	0.055	0.521 (0.00 %)
Non-White	62	2 (3.2)	Not reached [-; -]	64	7 (10.9)	Not reached [59.4; -]	0.28 [0.06; 1.33]	0.109	
Smoking Status									
Never	48	5 (10.4)	Not reached [-; -]	58	3 (5.2)	59.4 [59.4; -]	1.65 [0.38; 7.09]	0.500	0.129 (51.16 %)
Former	140	7	Not reached	150	21	Not reached	0.29	0.005	

		(5.0)	[-; -]		(14.0)	[64.0; -]	[0.12; 0.68]		
Current	49	2 (4.1)	Not reached [-; -]	36	3 (8.3)	Not reached [-; -]	0.49 [0.08; 2.93]	0.434	
Disease Status									
Metastatic	169	11 (6.5)	Not reached [-; -]	162	14 (8.6)	Not reached [-; -]	0.63 [0.28; 1.42]	0.270	0.476 (0.00 %)
Recurrent	64	3 (4.7)	Not reached [-; -]	80	10 (12.5)	Not reached [64.0; -]	0.37 [0.10; 1.33]	0.126	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Anhang 4-G4: Ergebnisse der Hauptanalysen für die Interimsanalyse II (13. Juni 2018)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1 die Ergebnisse der Hauptanalyse zur Interimsanalyse II (13. Juni 2018) dargestellt. Da die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens dienen, werden ausschließlich die Hauptanalysen und keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Anhang 4-G4.1: Mortalität – RCT (13. Juni 2018)

In der Endpunktkategorie Mortalität werden der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben sowie weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte dargestellt (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens).

Anhang 4-G4.1.1: Gesamtüberleben – RCT (13. Juni 2018)

Tabelle 4G-83: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

	Pembrolizumab + Chemotherapy[b]			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**	
Study: KEYNOTE 048[a]	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event[d] n (%)**	**Median Time[e] in Months [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-CI]**	**p-Value[f,g]**
Overall Survival	242	164 (67.8)	13.6 [10.7; 15.5]	235	190 (80.9)	10.4 [9.1; 11.7]	0.71 [0.57; 0.88]	0.002

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: intention-to-treat population with CPS≥1
d: Subjects with survival updates after cutoff date are censored on cutoff date
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on Cox regression model with Efron′s method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. In case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

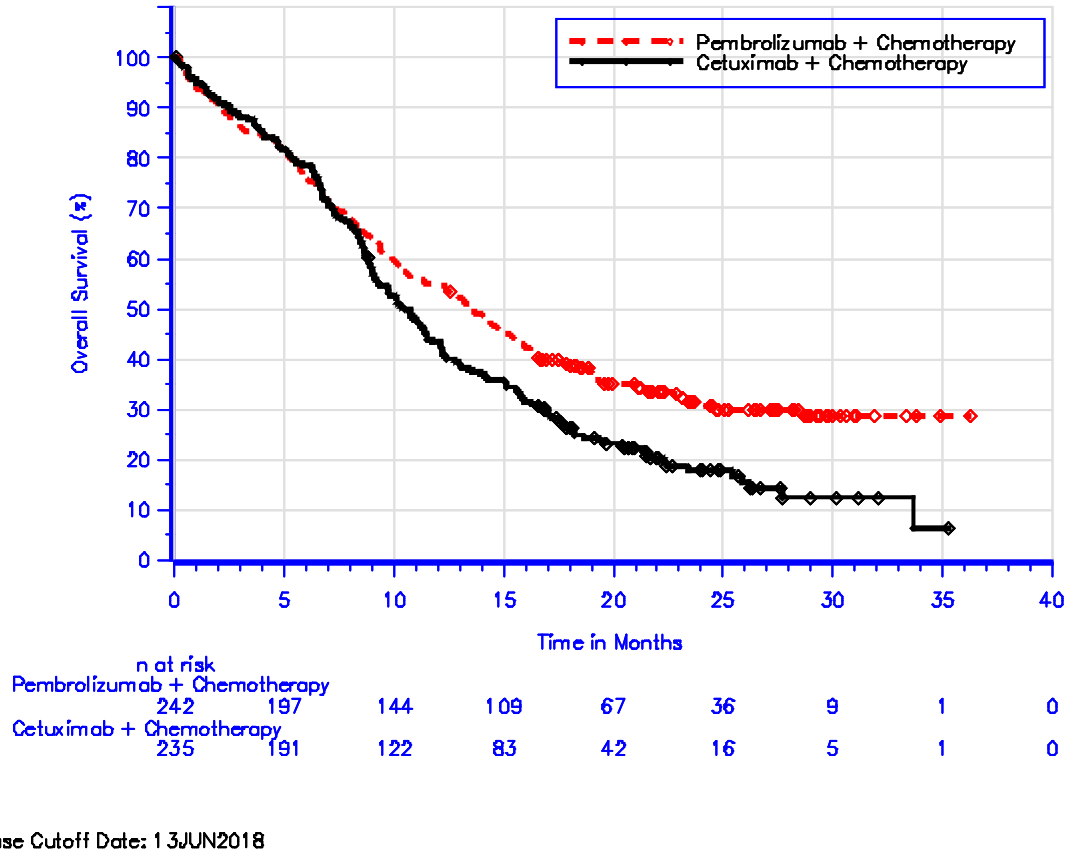


Abbildung 4G-1: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Tabelle 4G-84: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b]			Cetuximab + Chemotherapy[b]			Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]	
	N[c]	Patients with Event n (%)	Median Time[d] in Months [95 %-CI]	N[c]	Patients with Event n (%)	Median Time[d] in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio[e] [95 %-CI]	p-Value[e,f]
Progression-Free Survival (BICR Primary Analysis)	242	206 (85.1)	5.0 [4.7; 6.2]	235	215 (91.5)	5.0 [4.8; 5.8]	0.82 [0.67; 1.00]	0.046

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: intention-to-treat population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. In case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5
5-FU: 5-Fluorouracil; BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

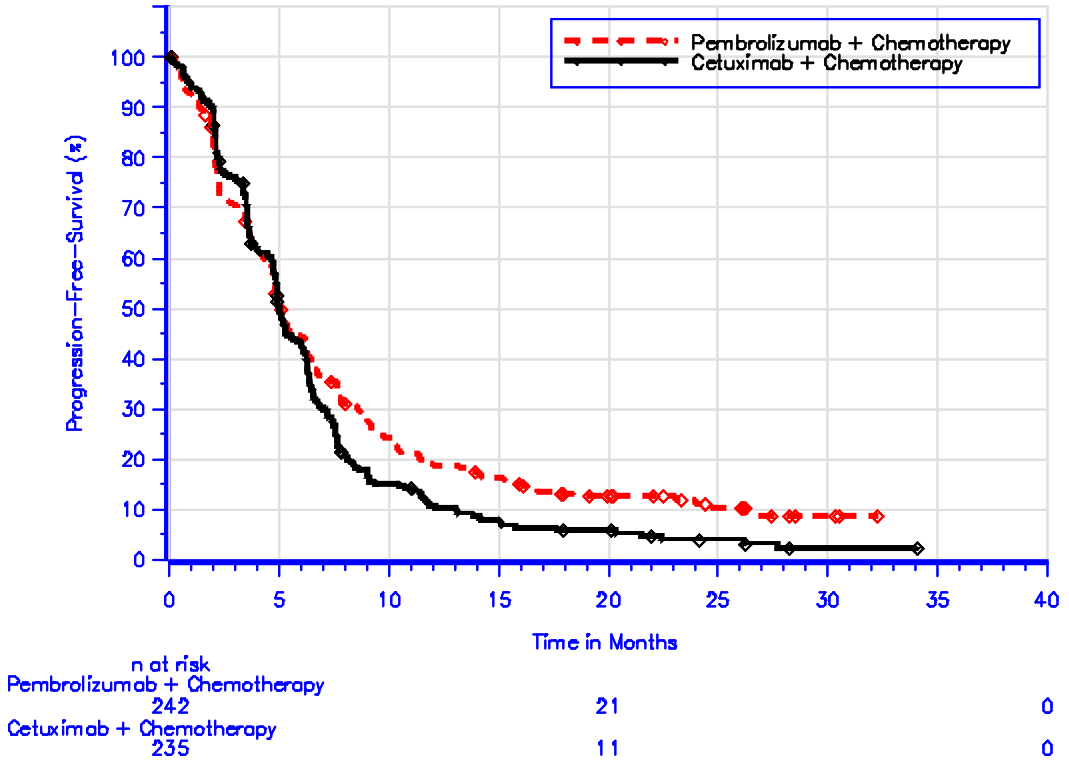


Abbildung 4G-2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens

Tabelle 4G-85: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**		**Cetuximab + Chemotherapy[b]**		**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**		
	N[c]	**Patients with Event n (%)**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-CI]**	**p-Value[e]**	**Adjusted Difference[f] [95 %-CI]**
Objective Response [g]	242	88 (36.4)	235	84 (35.7)	1.01 [0.80; 1.29]	0.918	0.45 [-8.16; 9.06]

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: intention-to-treat population with CPS≥1

d: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status; in case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5

e: Two-sided p-value based on Wald test

f: Miettinen and Nurminen method stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status; in case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5

g: Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with confirmation

5-FU: 5-Fluorouracil; BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score Tumors; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed cell death 1- ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid.

Anhang 4-G4.2: Morbidität – RCT (13. Juni 2018)

In der Endpunktkategorie Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) dargestellt.

Anhang 4-G4.2.1: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – RCT (13. Juni 2018)

Tabelle 4G-86: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

Study: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b]			Cetuximab + Chemotherapy[b]			Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]	
	N[c]	Patients with Event[d] n (%)	Median Time[e] in Months [95 %-CI]	N[c]	Patients with Event[d] n (%)	Median Time[e] in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio[f] [95 %-CI]	p-Value[f,g]
Time to Subsequent Therapy or Death	242	198 (81.8)	7.8 [7.1; 8.9]	235	222 (94.5)	6.9 [6.4; 7.9]	0.69 [0.57; 0.84]	< 0.001

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018

b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU

c: Number of patients: intention-to-treat population with CPS≥1

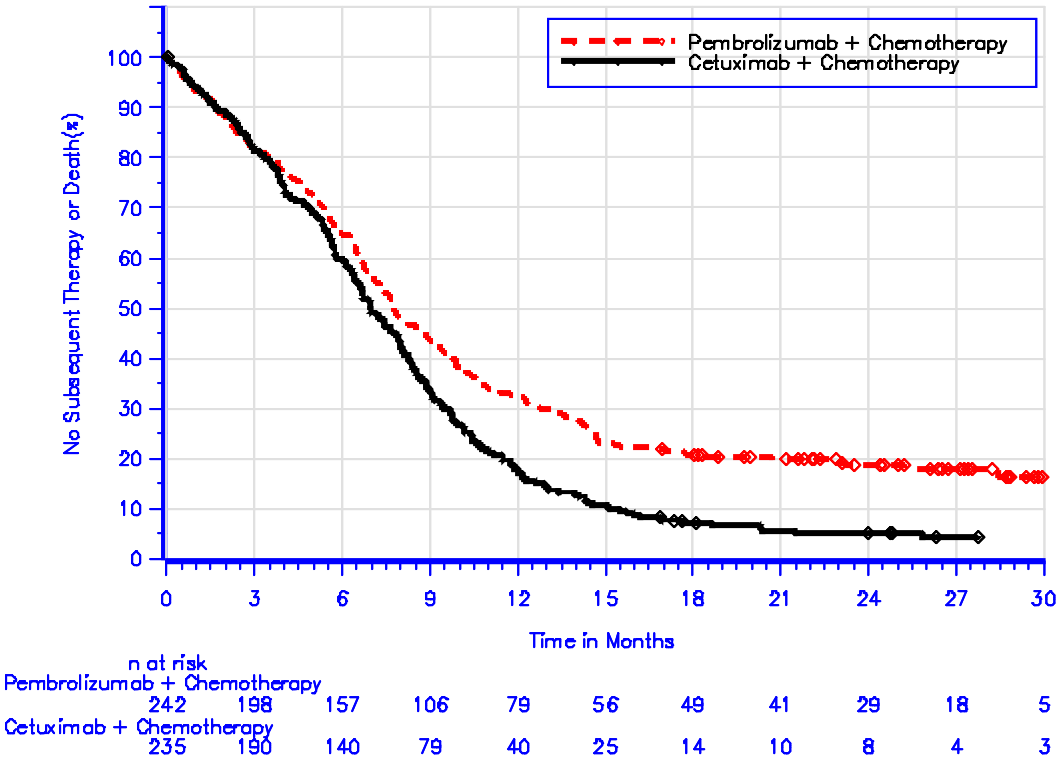
d: Subjects without a documented subsequent oncologic therapy or death are censored at the day of last contact. Subjects who had a survival update after the data cutoff date are censored at the cutoff date

e: From product-limit (Kaplan-Meier) method

f: Based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status; in case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5

g: Two-sided p-value (Wald test)

5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4G-87: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

Study: KEYNOTE 048[a]	Pembrolizumab + Chemotherapy[b]			Cetuximab + Chemotherapy[b]			Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]	
	N[c]	Patients with Event[d] n (%)	Median Time[e] in Months [95 %-CI]	N[c]	Patients with Event[d] n (%)	Median Time[e] in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio[f] [95 %-CI]	p-Value[f,g]
Time to Subsequent Therapy	242	104 (43.0)	13.2 [10.3; 17.7]	235	137 (58.3)	8.6 [7.9; 9.7]	0.60 [0.46; 0.77]	< 0.001

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: intention-to-treat population with CPS≥1
d: Subjects without a documented subsequent oncologic therapy are censored at the day of last contact. Subjects who had a survival update after the data cutoff date are censored at the cutoff date
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status; in case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

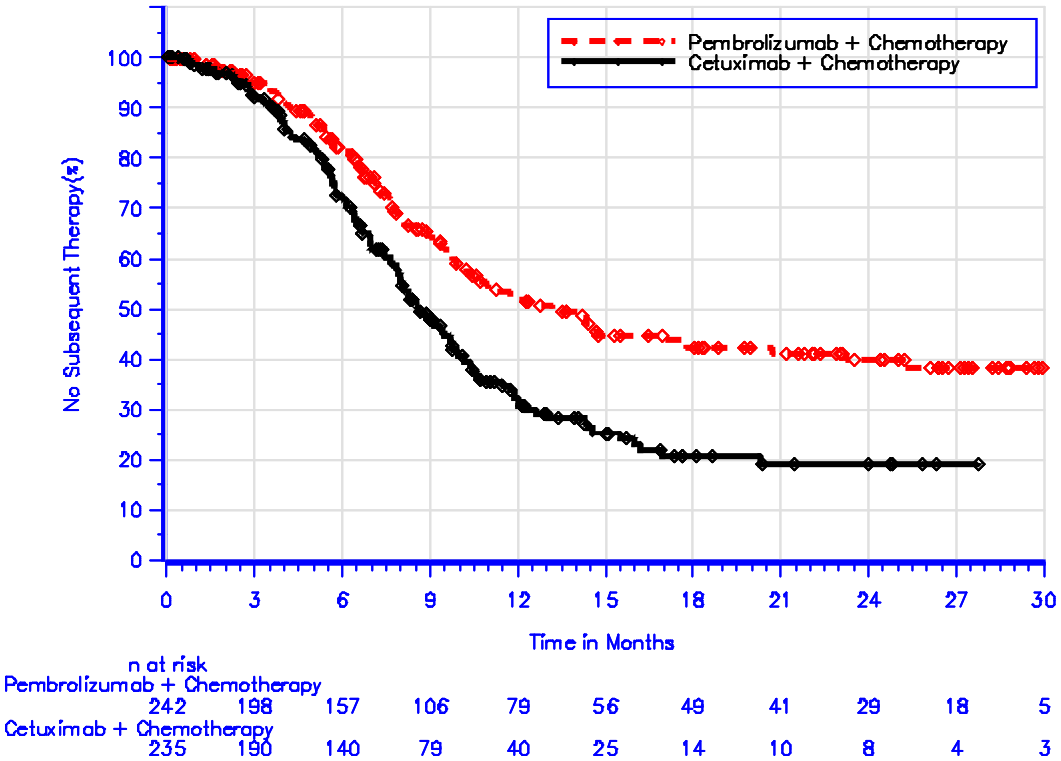


Abbildung 4G-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Tabelle 4G-88: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

First Subsequent Oncologic Therapy	**Study: KEYNOTE 048[a]**	
	Pembrolizumab + Chemotherapy[b] N[c] = 242	**Cetuximab + Chemotherapy[b]** N[c] = 235
Status of First Subsequent Oncologic Therapy, n (%)		
Received first subsequent systemic therapy	80 (33.1)	114 (48.5)
Received first subsequent radiation therapy	24 (9.9)	23 (9.8)
Died without receiving a subsequent therapy	94 (38.8)	85 (36.2)
Did not receive a subsequent therapy	44 (18.2)	13 (5.5)

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Number of patients: intention-to-treat population with CPS≥1.

Tabelle 4G-89: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

Study: KEYNOTE 048[a]	**Subjects with Event n (%)**	
Category[c] **Sub-category[d]**	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]** **N[e] = 242**	**Cetuximab + Chemotherapy[b]** **N[e] = 235**
Subjects whose first subsequent oncologic therapy was systemic	80 (33.1)	114 (48.5)
Chemotherapy	69 (28.5)	79 (33.6)
paclitaxel	37 (15.3)	36 (15.3)
docetaxel	14 (5.8)	26 (11.1)
carboplatin	16 (6.6)	20 (8.5)
fluorouracil	11 (4.5)	11 (4.7)
cisplatin	10 (4.1)	12 (5.1)
methotrexate	12 (5.0)	9 (3.8)
bleomycin	3 (1.2)	2 (0.9)
capecitabine	4 (1.7)	0 (0.0)
gemcitabine	5 (2.1)	1 (0.4)
epirubicin	2 (0.8)	0 (0.0)
gimeracil (+) oteracil potassium (+) tegafur	2 (0.8)	0 (0.0)
mitomycin	3 (1.2)	0 (0.0)
nedaplatin	2 (0.8)	0 (0.0)
tegafur	2 (0.8)	1 (0.4)
vincristine	2 (0.8)	0 (0.0)
vinorelbine tartrate	0 (0.0)	2 (0.9)
DNA minor groove-binding agent (unspecified)	1 (0.4)	0 (0.0)
cyclophosphamide	1 (0.4)	1 (0.4)
gimeracil	1 (0.4)	1 (0.4)
tegafur (+) uracil	1 (0.4)	0 (0.0)
EGFR Inhibitor	32 (13.2)	16 (6.8)
cetuximab	31 (12.8)	16 (6.8)
panitumumab	2 (0.8)	0 (0.0)
Immune Checkpoint Inhibitor	13 (5.4)	59 (25.1)
nivolumab	4 (1.7)	34 (14.5)
pembrolizumab	6 (2.5)	15 (6.4)
durvalumab	1 (0.4)	6 (2.6)
tremelimumab	0 (0.0)	3 (1.3)
anti-PDL1 monoclonal antibody (unspecified)	0 (0.0)	1 (0.4)
anti-TIGIT monoclonal antibody (unspecified)	1 (0.4)	0 (0.0)
atezolizumab	1 (0.4)	1 (0.4)
avelumab	0 (0.0)	1 (0.4)
ipilimumab	0 (0.0)	1 (0.4)
Kinase Inhibitor	4 (1.7)	1 (0.4)
palbociclib	3 (1.2)	0 (0.0)
ATR serine/threonine kinase inhibitor (unspecified)	0 (0.0)	1 (0.4)
everolimus	1 (0.4)	0 (0.0)
Other	1 (0.4)	3 (1.3)
CXCR2 inhibitor (unspecified)	1 (0.4)	1 (0.4)
L-006097405	0 (0.0)	1 (0.4)
bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.4)
Other Immunotherapy	0 (0.0)	3 (1.3)
epacadostat	0 (0.0)	1 (0.4)
talimogene laherparepvec	0 (0.0)	1 (0.4)
utomilumab	0 (0.0)	1 (0.4)

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: A specific category appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report

title, after rounding. A subject with multiple first subsequent systemic therapies within a therapy category is counted a single time for that category

d: Every subject is counted a single time for each applicable systemic therapy

e: Number of patients: intention-to-treat population with CPS≥1

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CPS: Combined Positive Score.

Anhang 4-G4.2.2: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT (13. Juni 2018)

Für die patientenberichteten Endpunkte werden keine zusätzlichen Analysen zur Interimsanalyse II dargestellt, da die Effekte sich nur geringfügig zu der finalen Analyse (25. Februar 2019) unterscheiden. Zur genaueren Erklärung dient das folgende MEMO:

MEMO on Patient Reported Outcomes

BACKGROUND

This memo provides an overview of the additional PRO data collected for KN048 in Final Analysis Database (DB) as compared to the Interim Analysis 2 DB.

For KN048, PRO data was collected for 3 PRO questionnaires (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 and EuroQol-5D) at various study timepoints. The PRO endpoints included in the PRO analysis reports are derived from these 3 questionnaires.

DATA USED

This memo covers discussion based on KN048, a study in subjects with first line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. The databases considered are displayed in Table 1

Table 1

MK Number	Protocol number	Database Cut-off date
MK-3475	P048	June 13th, 2018 (DB cut-off), referred to as Interim Analysis 2 (IA2)
MK-3475	P048	February 25th, 2019 (DB cut-off), referred to as Final Analysis (FA)

DISCUSSION

According to protocol (flow-chart), the PROs of the 3 questionnaires (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 and EuroQol-5D) are to be collected prior to dosing and at Cycle 1, Cycle 2, Cycle 3, Cycle 4 and every 2 cycles thereafter (e.g., Cycle 6, Cycle 8, Cycle 10) up to 1 year and at the 30-day safety follow-up (30 days after last dose of study medication).

All the subjects still alive at time of IA2 DB cut-off (June 13th 2018) were enrolled in the study for more than 1 year. In addition, the median time of study drug exposure based on the FA DB was about 5 months. Therefore, it was not expected to have a substantial amount of additional PRO data at the time of FA DB cut-off (February 25th 2019) as compared to the IA2 DB cut-off date (June 13th 2018).

Table 2 provides an overview of the number of PRO records present in IA2 DB and FA DB with respect to each of the 3 questionnaires. Comparing the 2 DBs, there was a difference of 320 out of 400751 records, this concerns a difference of less than 0.1% of the collected PRO data. PRO analyses on both DBs are therefore expected to provide very similar results.

The difference observed (320 records) concerns an addition of 314 PRO records and an update of 6 excisting PRO records. This difference of PRO data was related to a total of 9 patients.

Table 2

Questionnaire	**# of PRO records**	**# of PRO records**
EORTC QLQ-C30	167859	168019
EORTC QLQ-H&N35	193897	194011
EuroQol EQ-5D	38681	38721
Total	400437	400751

Anhang 4-G4.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (13. Juni 2018)

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der patientenrelevante Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) dargestellt.

Anhang 4-G4.3.1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (13. Juni 2018)

Für die patientenberichteten Endpunkte werden keine zusätzlichen Analysen zur Interimsanalyse II dargestellt, da die Effekte sich nur geringfügig zu der finalen Analyse (25. Februar 2019) unterscheiden. Zur genaueren Erklärung dient das folgende MEMO:

MEMO on Patient Reported Outcomes

BACKGROUND

This memo provides an overview of the additional PRO data collected for KN048 in Final Analysis Database (DB) as compared to the Interim Analysis 2 DB.

For KN048, PRO data was collected for 3 PRO questionnaires (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 and EuroQol-5D) at various study timepoints. The PRO endpoints included in the PRO analysis reports are derived from these 3 questionnaires.

DATA USED

This memo covers discussion based on KN048, a study in subjects with first line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. The databases considered are displayed in Table 1

Table 1

MK Number	Protocol number	Database Cut-off date
MK-3475	P048	June 13th, 2018 (DB cut-off), referred to as Interim Analysis 2 (IA2)
MK-3475	P048	February 25th, 2019 (DB cut-off), referred to as Final Analysis (FA)

DISCUSSION

According to protocol (flow-chart), the PROs of the 3 questionnaires (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 and EuroQol-5D) are to be collected prior to dosing and at Cycle 1, Cycle 2, Cycle 3, Cycle 4 and every 2 cycles thereafter (e.g., Cycle 6, Cycle 8, Cycle 10) up to 1 year and at the 30-day safety follow-up (30 days after last dose of study medication).

All the subjects still alive at time of IA2 DB cut-off (June 13th 2018) were enrolled in the study for more than 1 year. In addition, the median time of study drug exposure based on the FA DB

was about 5 months. Therefore, it was not expected to have a substantial amount of additional PRO data at the time of FA DB cut-off (February 25th 2019) as compared to the IA2 DB cut-off date (June 13th 2018).

Table 2 provides an overview of the number of PRO records present in IA2 DB and FA DB with respect to each of the 3 questionnaires. Comparing the 2 DBs, there was a difference of 320 out of 400751 records, this concerns a difference of less than 0.1% of the collected PRO data. PRO analyses on both DBs are therefore expected to provide very similar results.

The difference observed (320 records) concerns an addition of 314 PRO records and an update of 6 excisting PRO records. This difference of PRO data was related to a total of 9 patients.

Table 2

Questionnaire	**# of PRO records**	**# of PRO records**
EORTC QLQ-C30	167859	168019
EORTC QLQ-H&N35	193897	194011
EuroQol EQ-5D	38681	38721
Total	400437	400751

Anhang 4-G4.4: Nebenwirkungen – RCT (13. Juni 2018)

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die patientenrelevanten Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) dargestellt.

Anhang 4-G4.4.1: Unerwünschte Ereignisse – RCT (13. Juni 2018)

Tabelle 4G-90: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**	
	N[c]	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**
Adverse Event	237	233 (98.3)	0.4 [0.3; 0.6]	245	244 (99.6)	0.4 [0.3; 0.6]	0.79 [0.66; 0.95]	0.011
Serious Adverse Event	237	147 (62.0)	13.6 [10.6; 19.0]	245	121 (49.4)	42.6 [21.3; -]	1.35 [1.06; 1.72]	0.015
Grade 3-5 Adverse Event	237	202 (85.2)	5.0 [3.1; 6.1]	245	204 (83.3)	4.1 [3.1; 5.3]	1.02 [0.84; 1.24]	0.839
Discontinuation due to an Adverse Event	237	77 (32.5)	Not reached [-; -]	245	67 (27.3)	Not reached [-; -]	1.13 [0.82; 1.57]	0.452

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

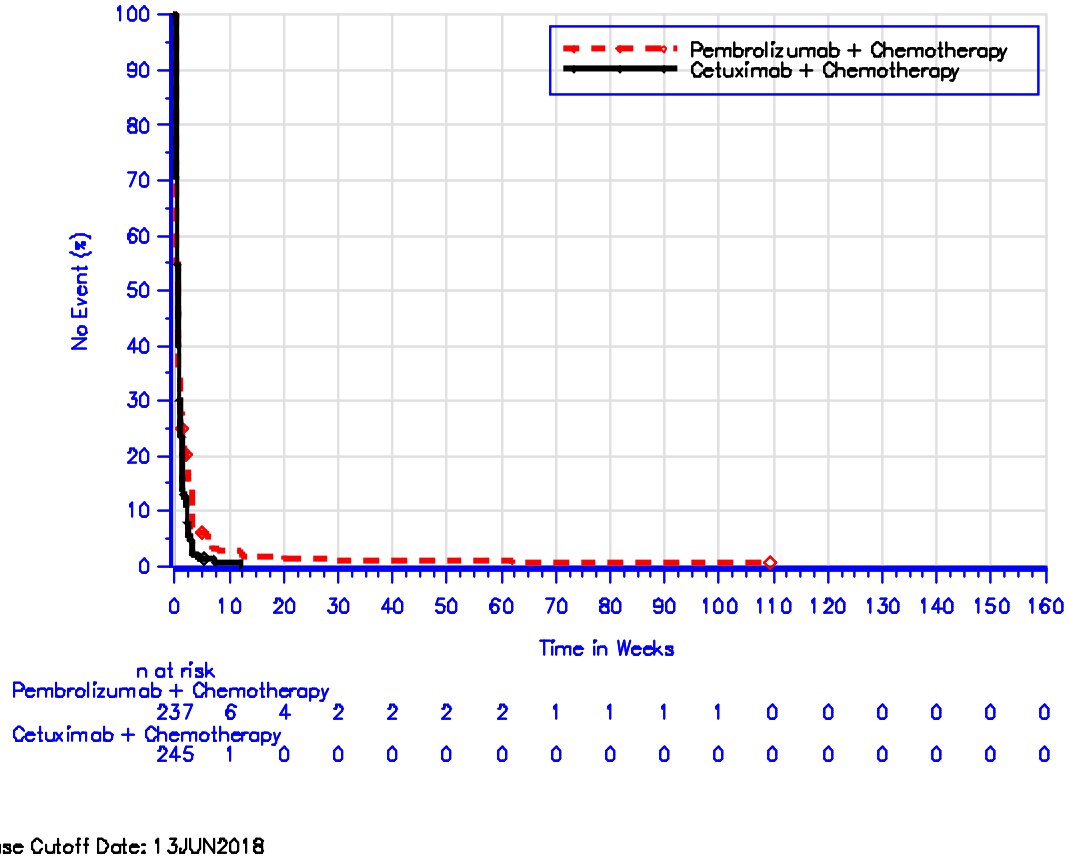


Abbildung 4G-5: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

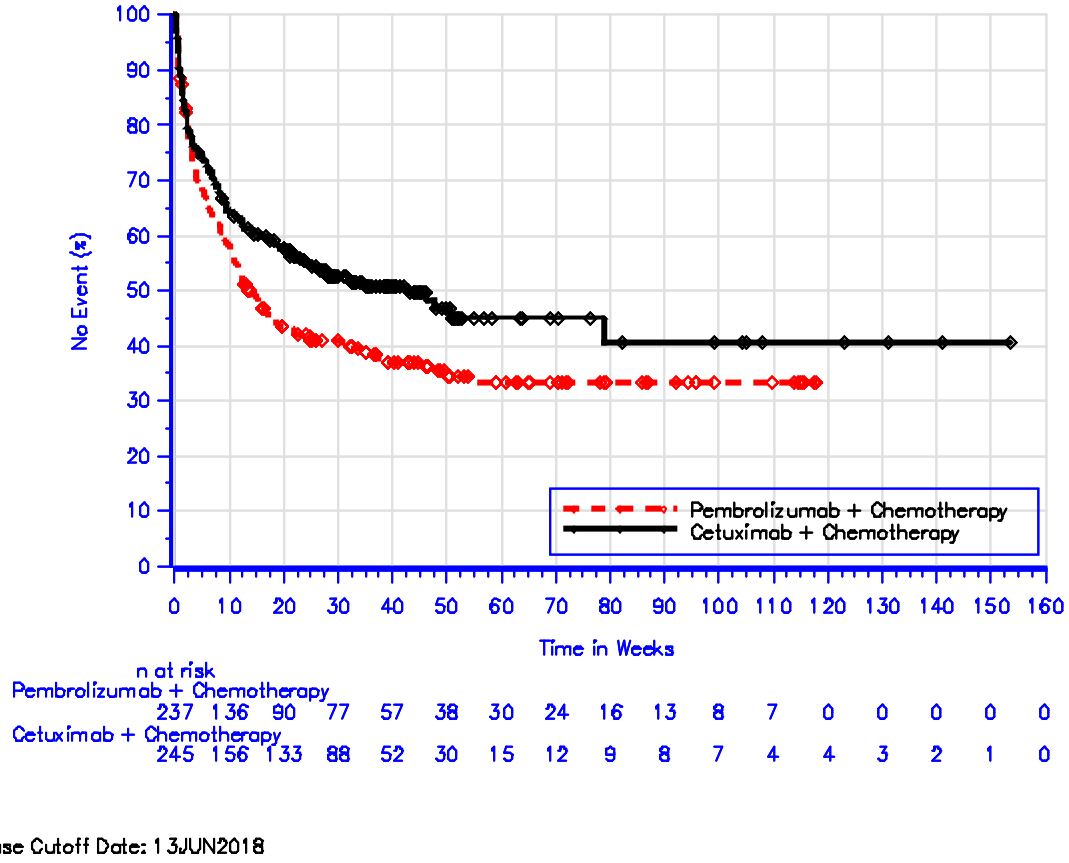


Abbildung 4G-6: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5)

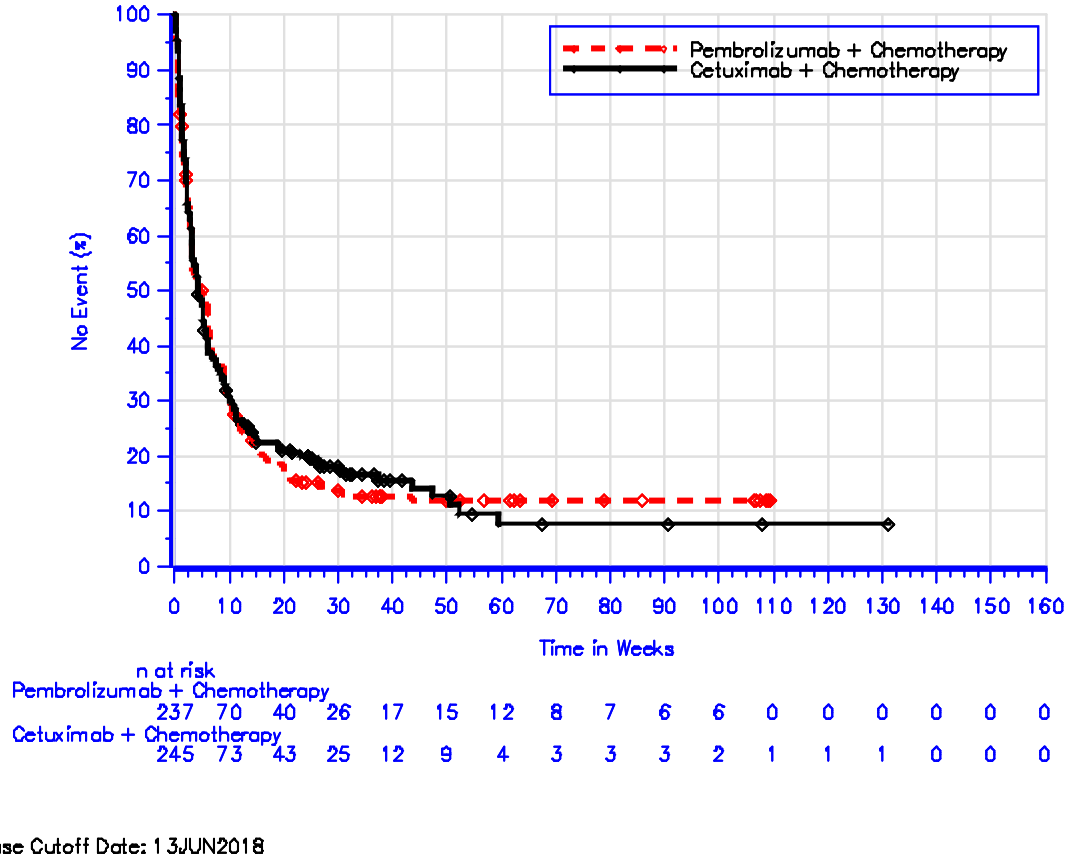
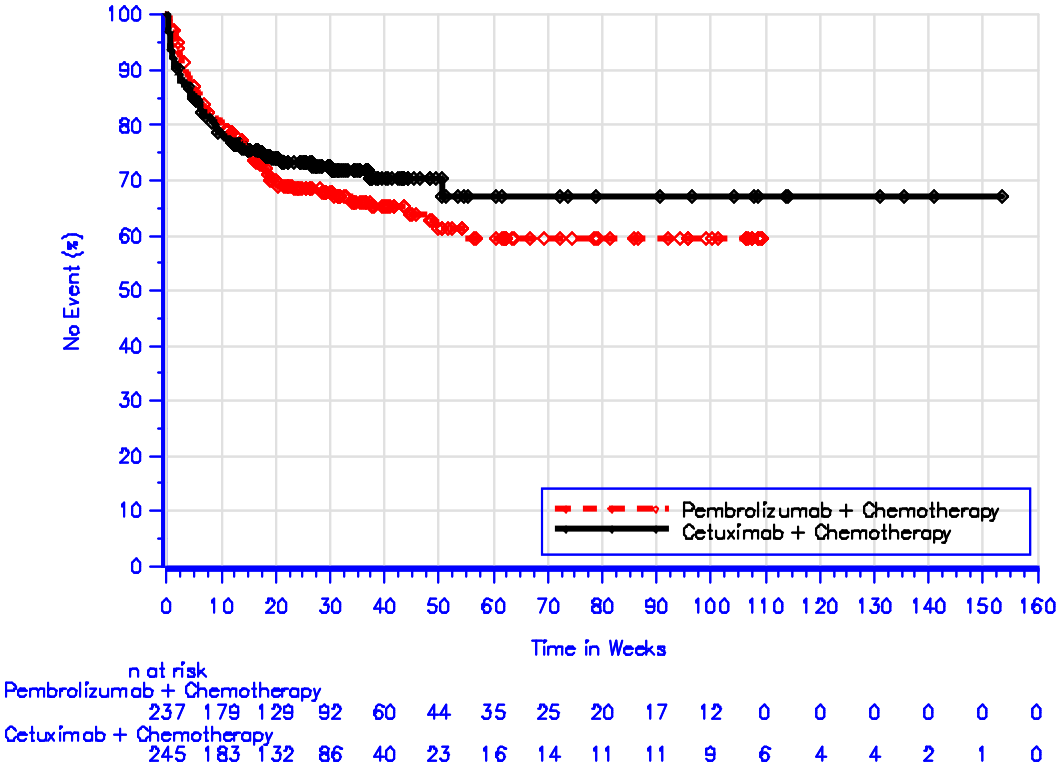


Abbildung 4G-7: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-8: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Anhang 4-G4.4.2: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) – RCT (13. Juni 2018)

Anhang 4-G4.4.2.1: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)

Tabelle 4G-91: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**	
	N[c]	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**
Blood and lymphatic system disorders	237	177 (74.7)	6.0 [4.4; 6.4]	245	156 (63.7)	8.0 [6.0; 11.9]	1.31 [1.05; 1.62]	0.015
Cardiac disorders	237	21 (8.9)	Not reached [-; -]	245	19 (7.8)	Not reached [-; -]	1.00 [0.54; 1.88]	0.991
Ear and labyrinth disorders	237	32 (13.5)	Not reached [-; -]	245	43 (17.6)	Not reached [-; -]	0.73 [0.46; 1.16]	0.184
Endocrine disorders	237	41 (17.3)	Not reached [96.7; -]	245	19 (7.8)	Not reached [-; -]	2.15 [1.24; 3.71]	0.006
Eye disorders	237	24 (10.1)	Not reached [107.1; -]	245	25 (10.2)	Not reached [59.1; -]	0.80 [0.45; 1.41]	0.443
Gastrointestinal disorders	237	193 (81.4)	1.1 [0.7; 1.9]	245	203 (82.9)	0.9 [0.7; 1.1]	0.91 [0.75; 1.11]	0.372
General disorders and administration site conditions	237	183 (77.2)	3.0 [1.3; 3.3]	245	173 (70.6)	4.1 [3.1; 5.1]	1.20 [0.98; 1.48]	0.081
Hepatobiliary disorders	237	3 (1.3)	Not reached [-; -]	245	9 (3.7)	Not reached [-; -]	0.29 [0.08; 1.10]	0.069
Immune system disorders	237	5 (2.1)	Not reached [-; -]	245	10 (4.1)	Not reached [-; -]	0.49 [0.17; 1.44]	0.193
Infections and infestations	237	135 (57.0)	18.1 [12.9; 24.4]	245	148 (60.4)	14.7 [12.7; 18.4]	0.85 [0.67; 1.08]	0.176
Injury, poisoning and procedural complications	237	30 (12.7)	Not reached [-; -]	245	56 (22.9)	Not reached [76.1; -]	0.47 [0.30; 0.74]	0.001
Investigations	237	132 (55.7)	12.1 [9.1; 18.9]	245	137 (55.9)	11.3 [8.1; 18.1]	0.91 [0.72; 1.16]	0.446
Metabolism and nutrition disorders	237	140 (59.1)	12.6 [8.3; 19.3]	245	158 (64.5)	8.3 [5.1; 11.0]	0.81 [0.65; 1.02]	0.078
Musculoskeletal and connective tissue disorders	237	80 (33.8)	53.9 [43.1; 72.1]	245	73 (29.8)	59.1 [52.1; -]	0.99 [0.72; 1.36]	0.927
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	237	34 (14.3)	Not reached [-; -]	245	24 (9.8)	Not reached [-; -]	1.29 [0.76; 2.19]	0.337
Nervous system disorders	237	104 (43.9)	36.7 [23.0; -]	245	81 (33.1)	Not reached [49.1; -]	1.32 [0.98; 1.76]	0.064
Product issues	237	4 (1.7)	Not reached [-; -]	245	6 (2.4)	Not reached [-; -]	0.63 [0.18; 2.23]	0.469
Psychiatric disorders	237	42 (17.7)	Not reached [-; -]	245	42 (17.1)	Not reached [-; -]	0.98 [0.64; 1.51]	0.933
Renal and urinary disorders	237	41 (17.3)	Not reached [-; -]	245	32 (13.1)	Not reached [-; -]	1.33 [0.84; 2.12]	0.221

Reproductive system and breast disorders	237	6 (2.5)	Not reached [-; -]	245	5 (2.0)	Not reached [-; -]	1.21 [0.37; 3.98]	0.750
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	237	116 (48.9)	29.7 [19.3; 47.1]	245	106 (43.3)	42.6 [24.1; 64.7]	1.08 [0.83; 1.40]	0.585
Skin and subcutaneous tissue disorders	237	85 (35.9)	62.6 [54.0; -]	245	196 (80.0)	2.9 [2.1; 3.1]	0.21 [0.16; 0.28]	< 0.001
Vascular disorders	237	59 (24.9)	Not reached [-; -]	245	49 (20.0)	Not reached [98.6; -]	1.18 [0.80; 1.72]	0.402

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score.

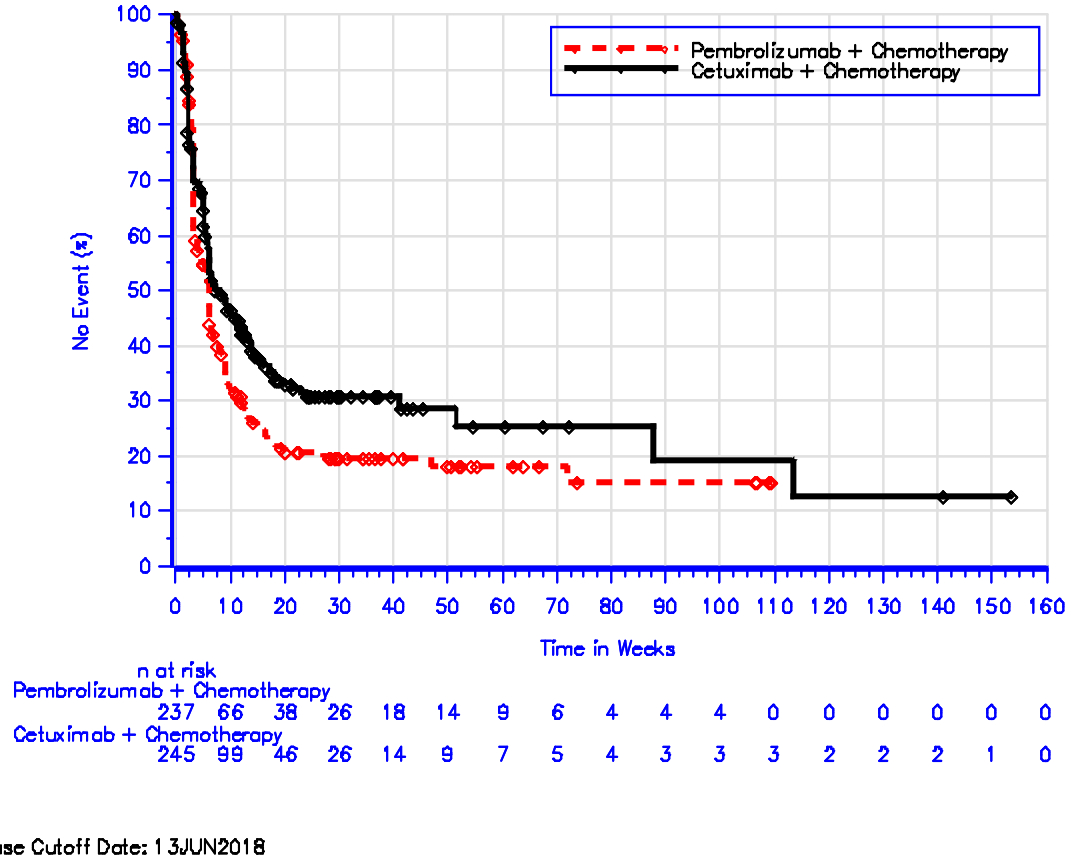
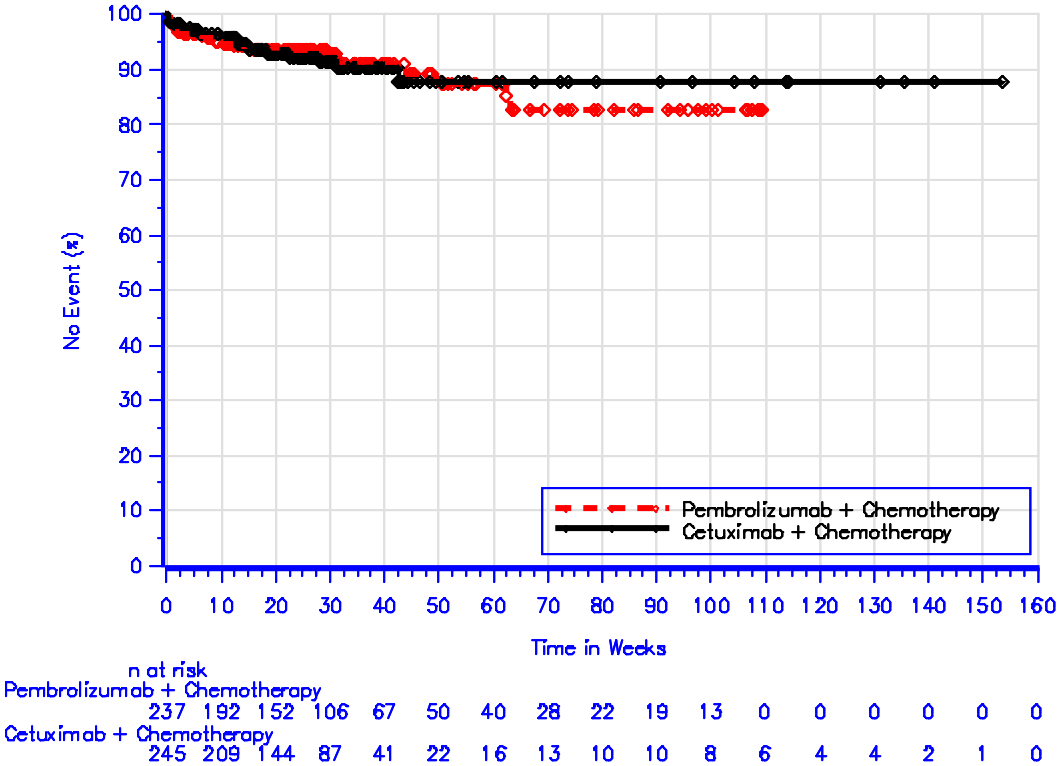


Abbildung 4G-9: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-10: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

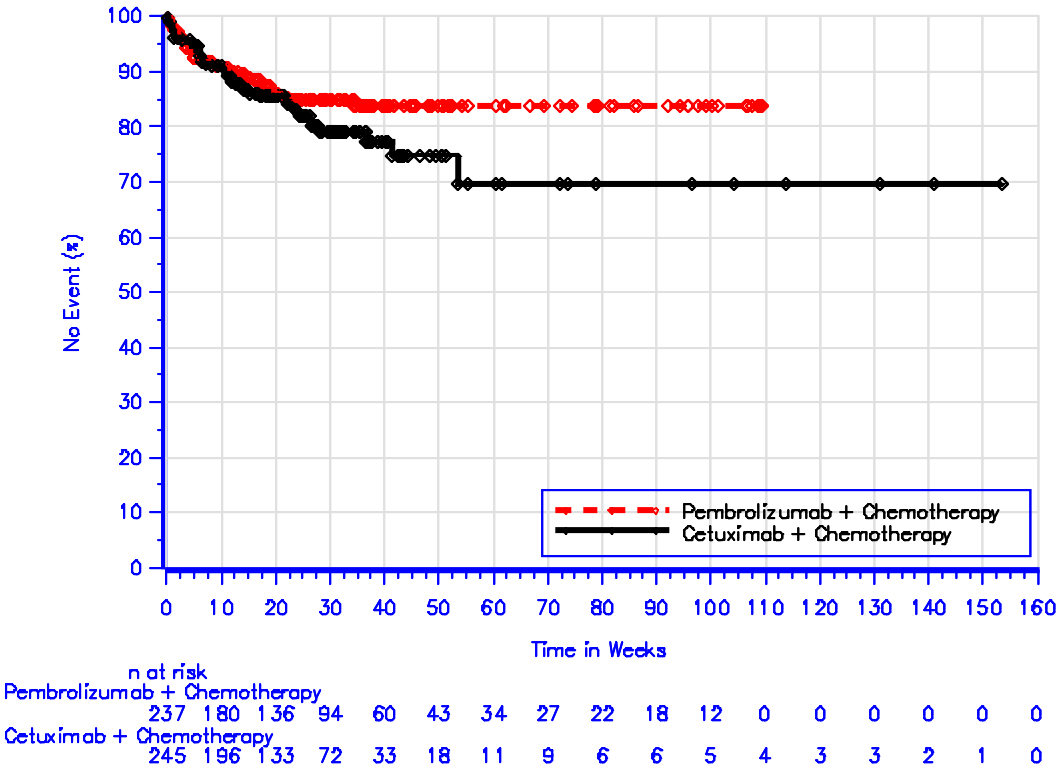


Abbildung 4G-11: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

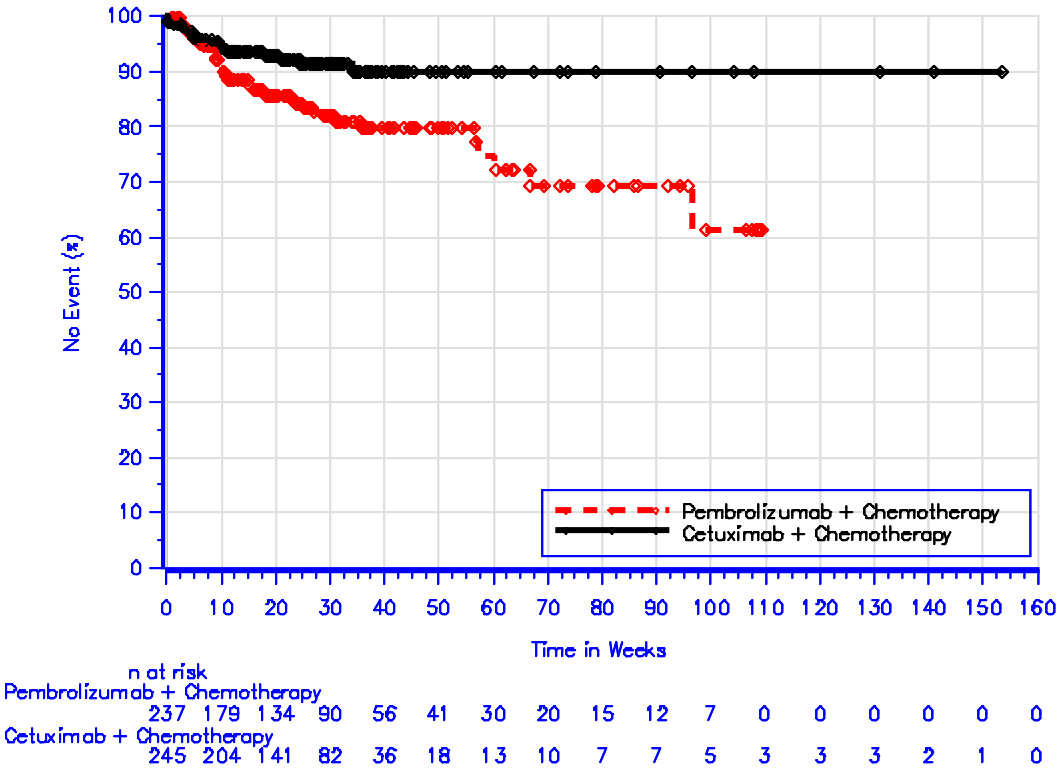


Abbildung 4G-12: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

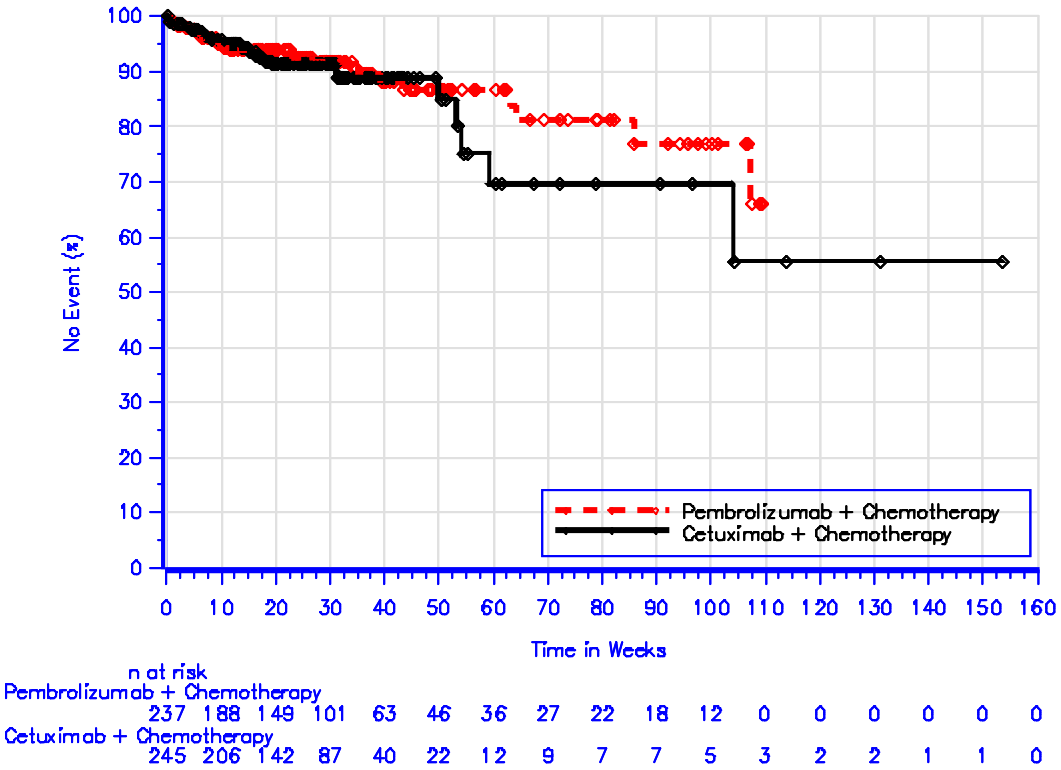


Abbildung 4G-13: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

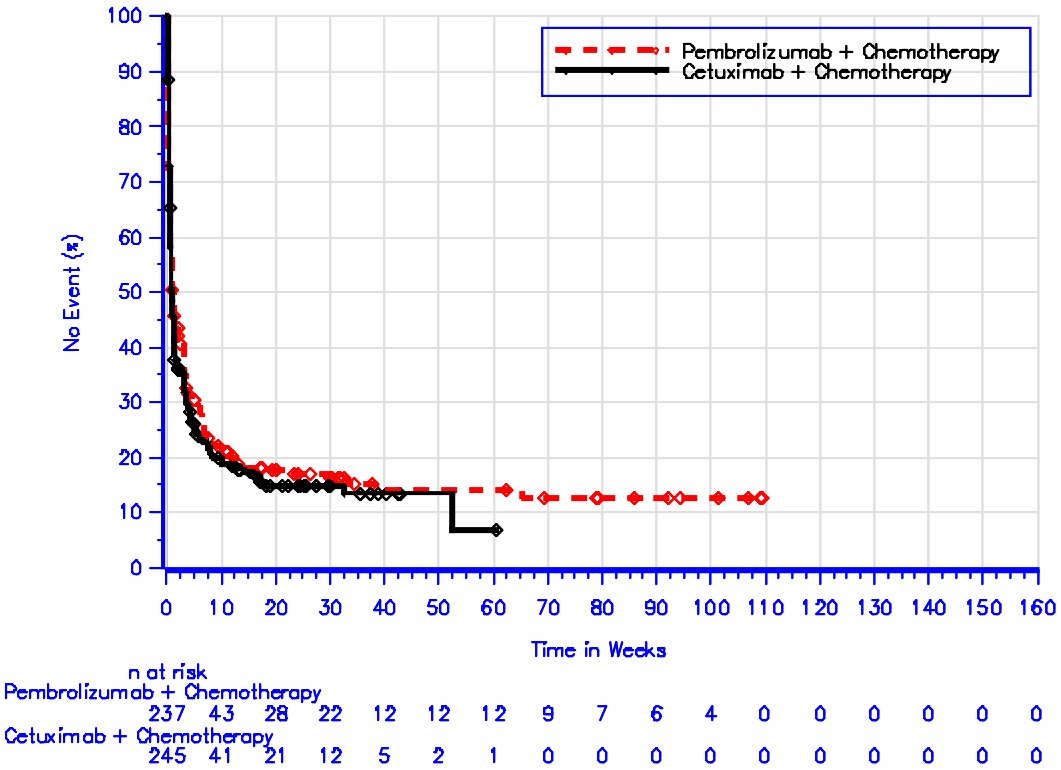


Abbildung 4G-14: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

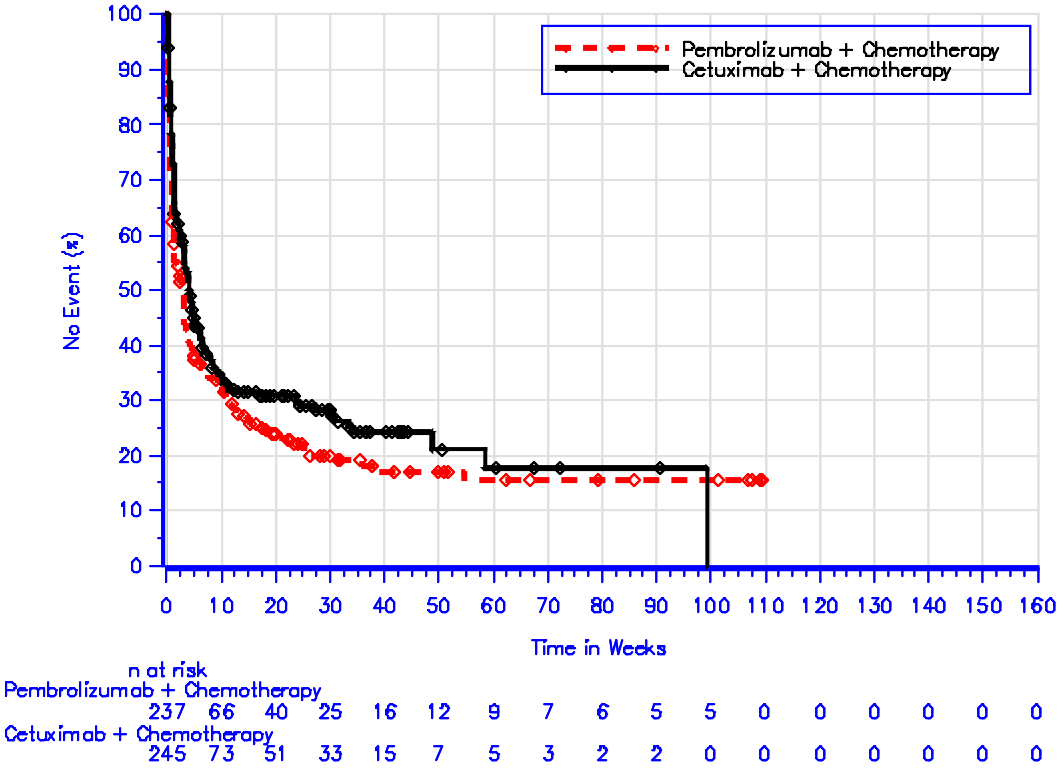


Abbildung 4G-15: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

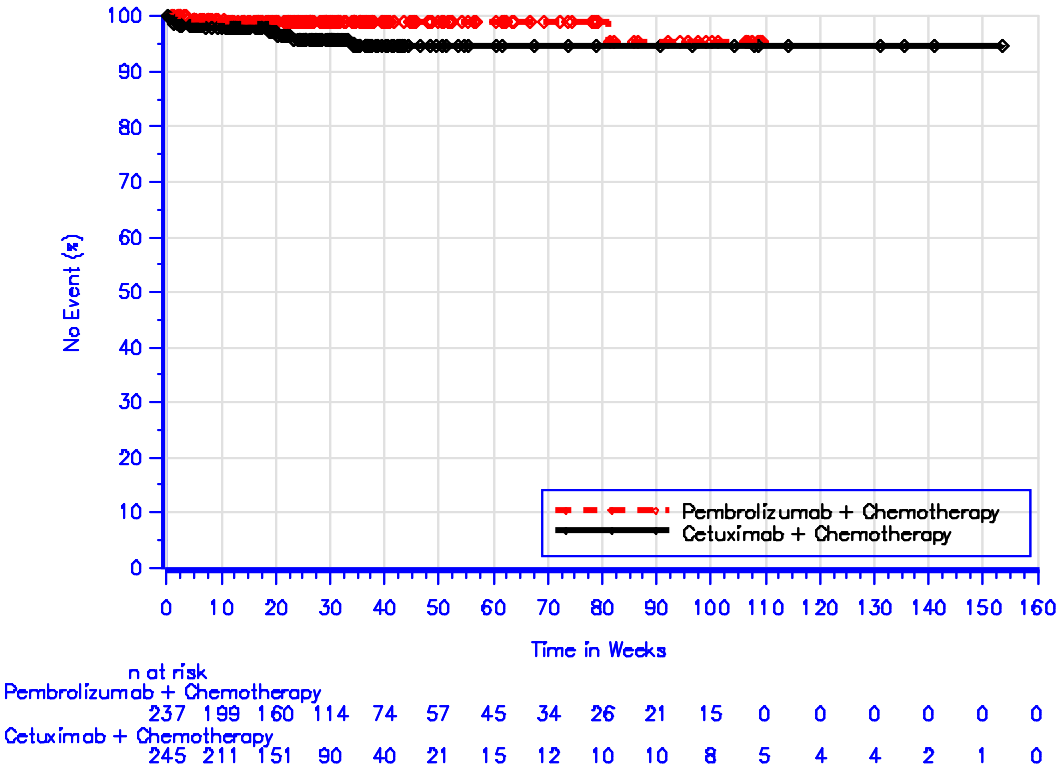


Abbildung 4G-16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

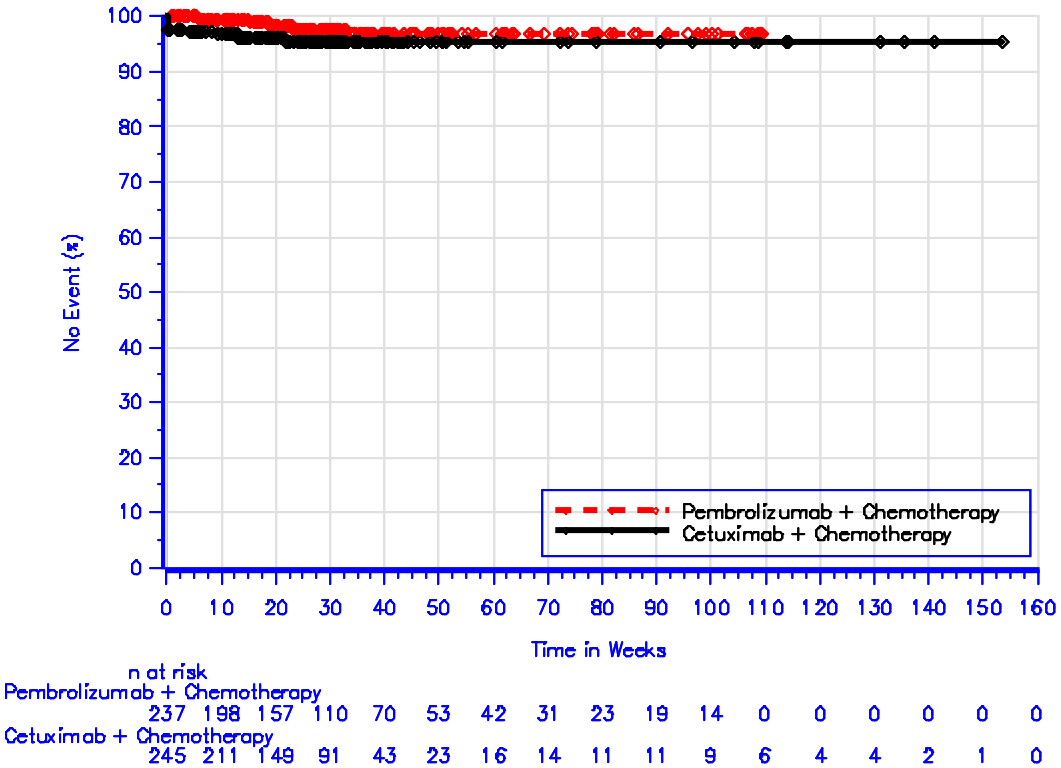


Abbildung 4G-17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

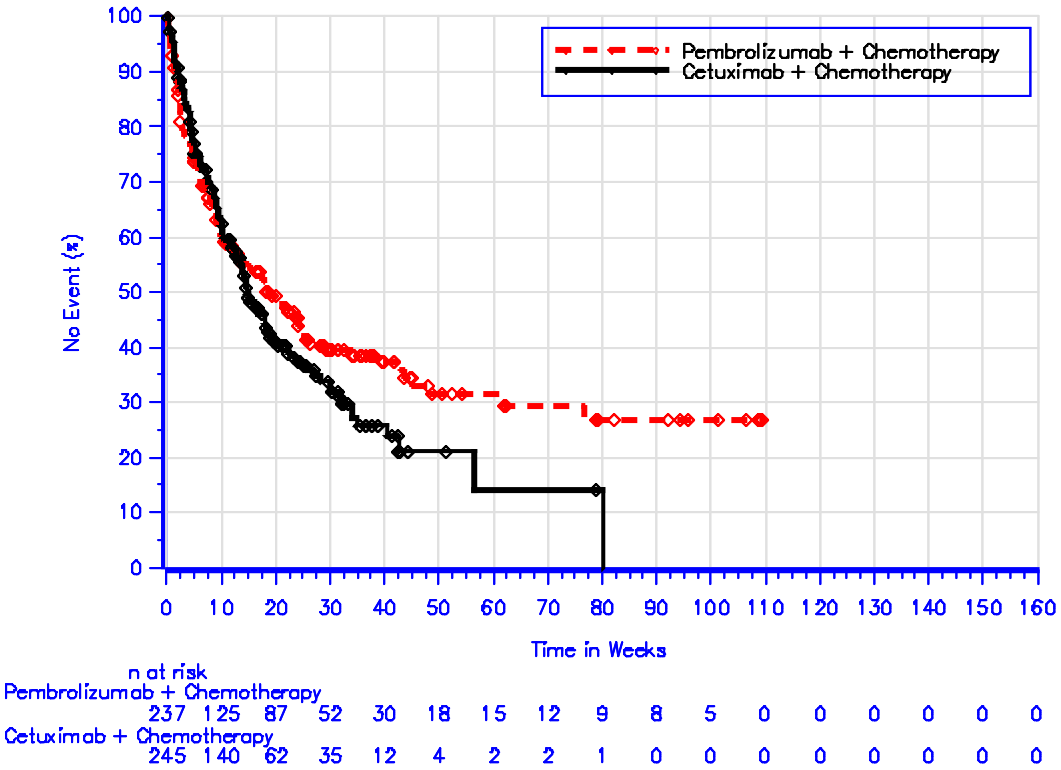


Abbildung 4G-18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

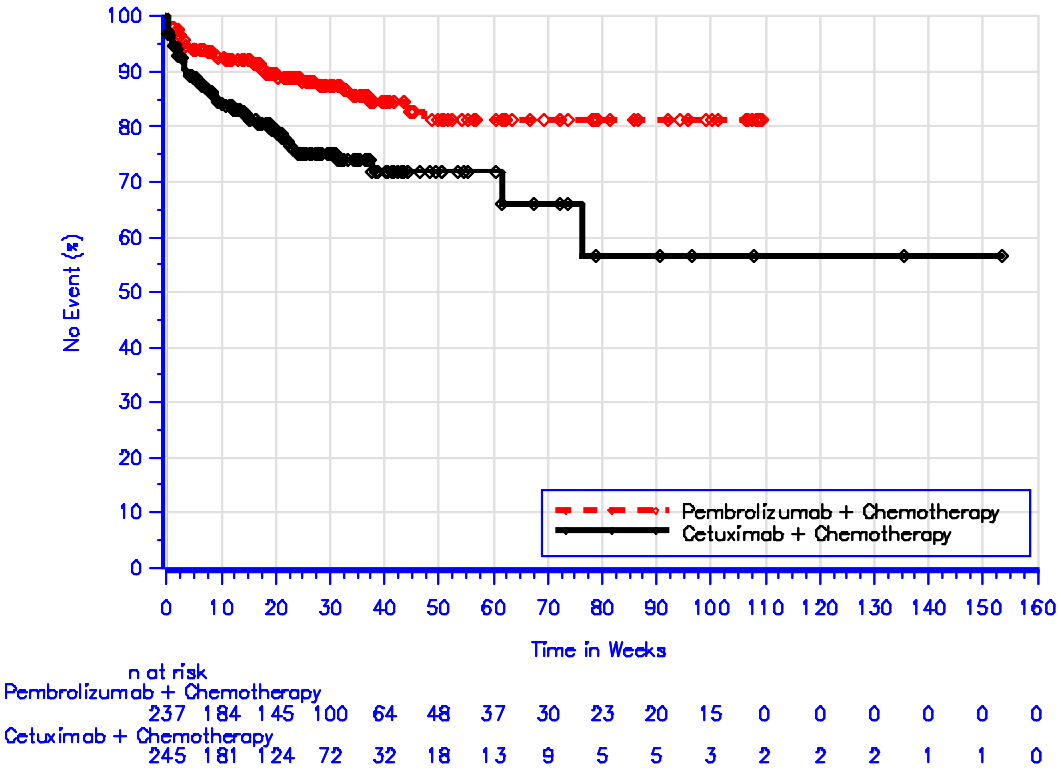


Abbildung 4G-19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

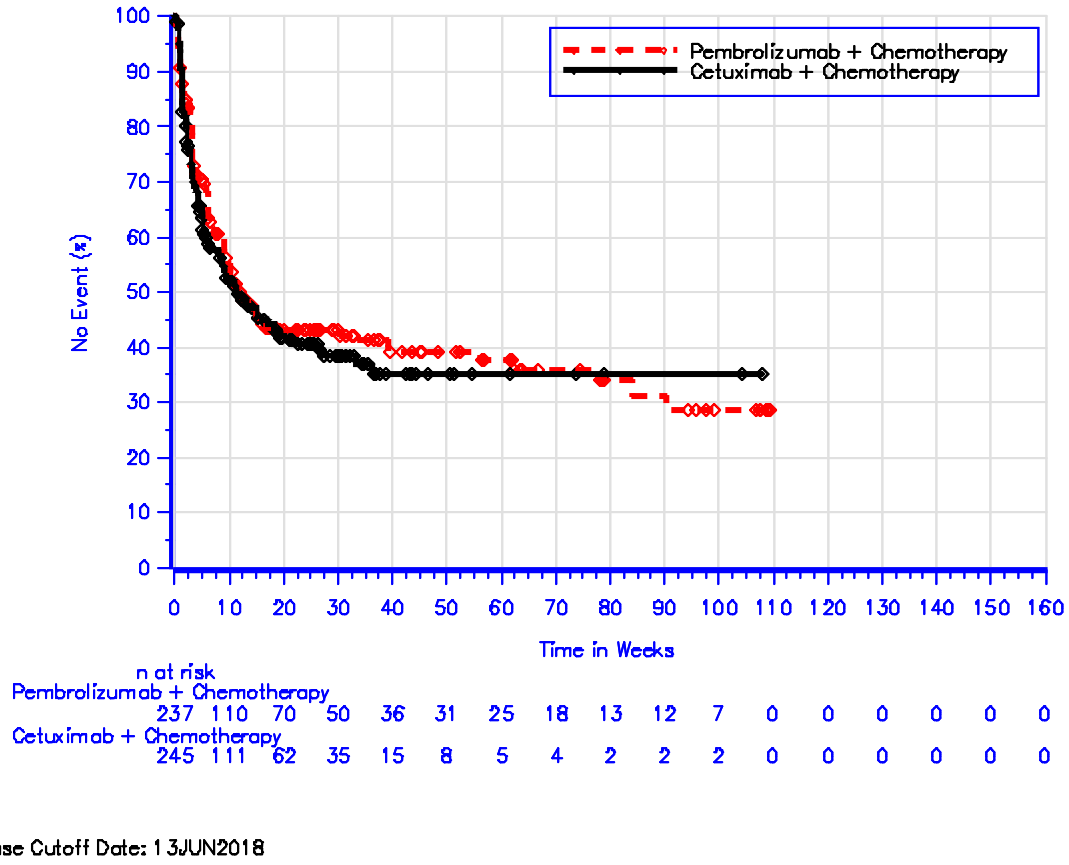


Abbildung 4G-20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

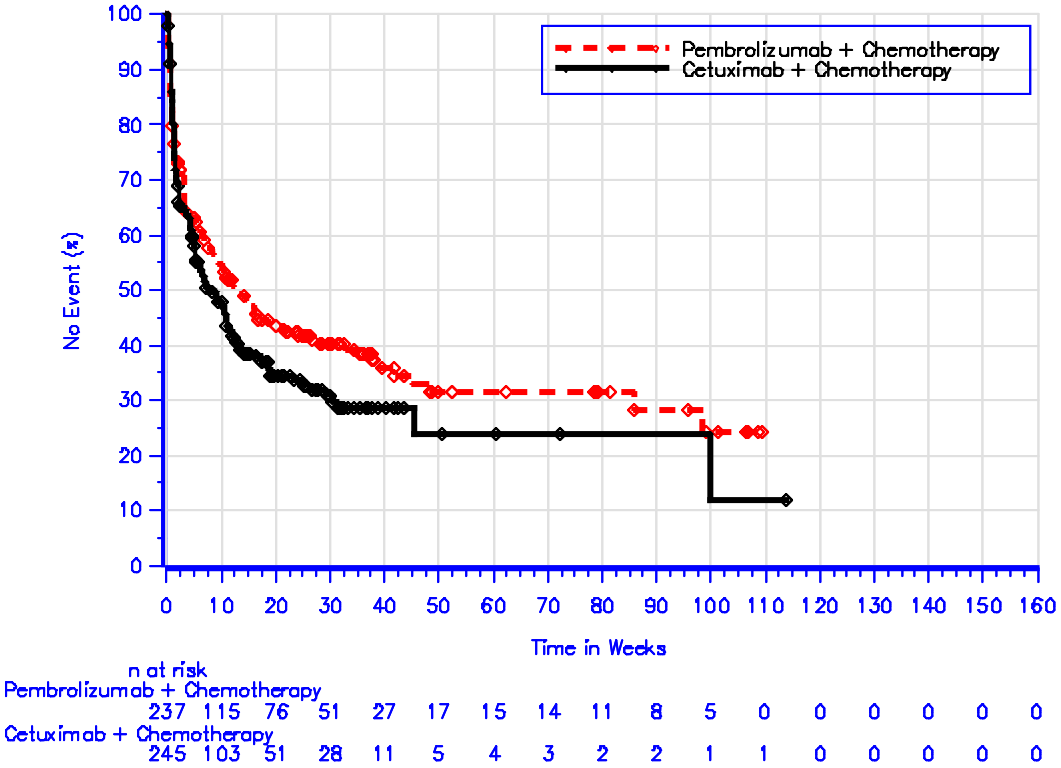


Abbildung 4G-21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

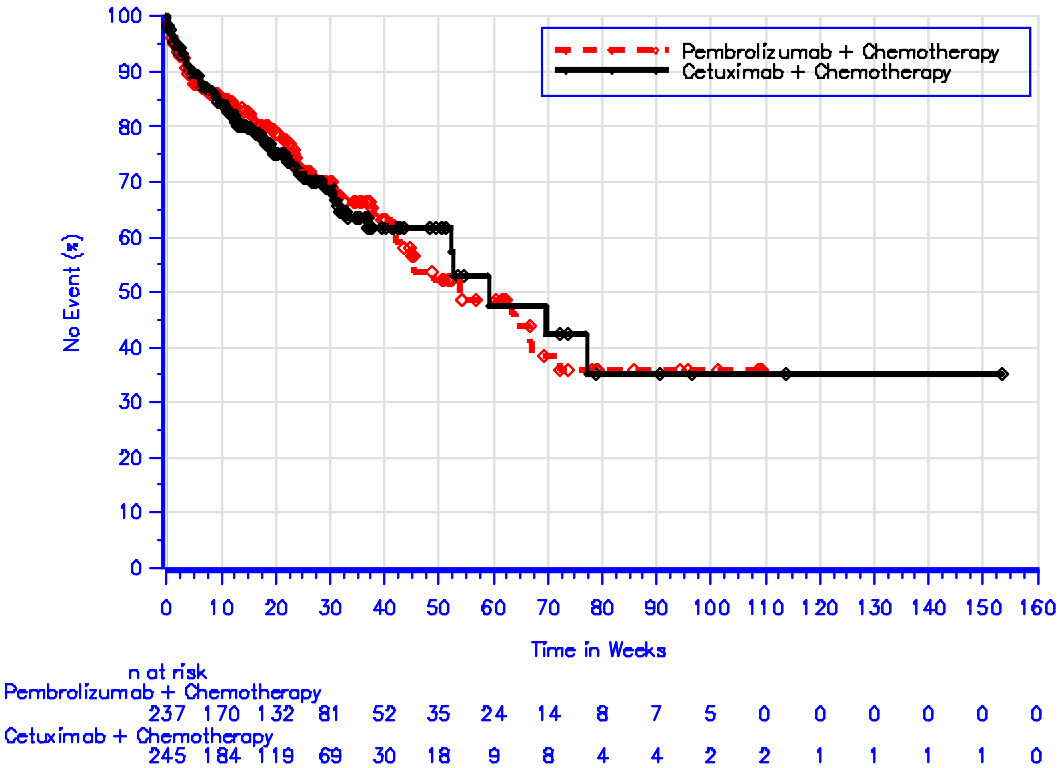
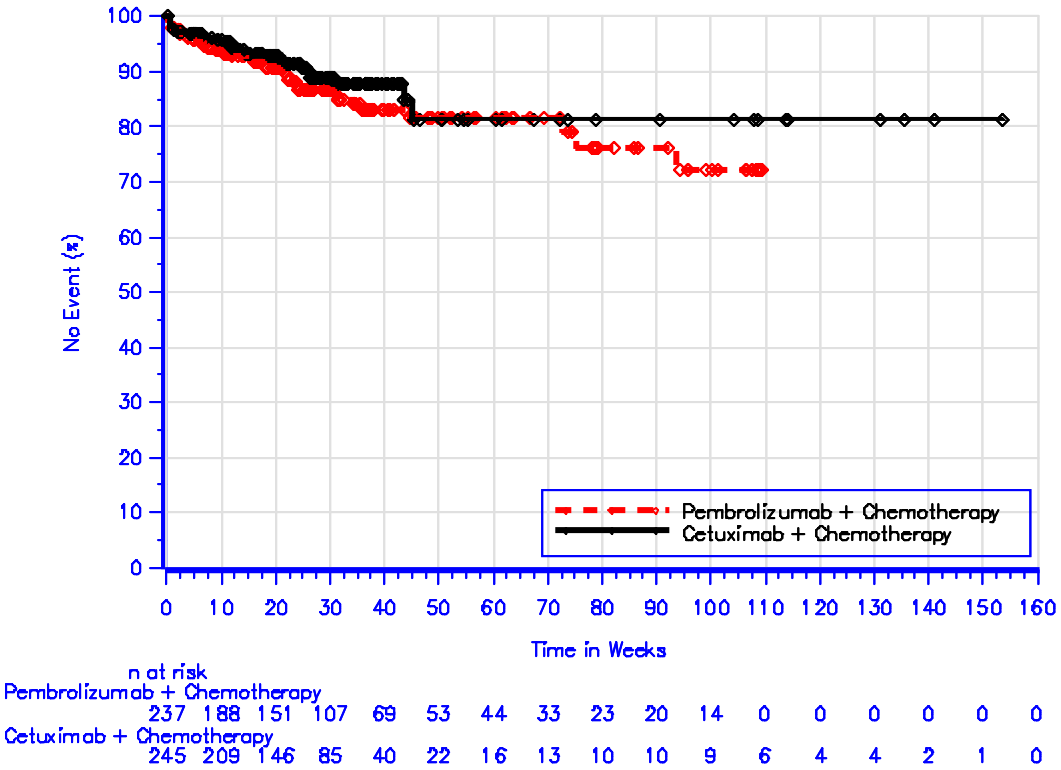


Abbildung 4G-22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

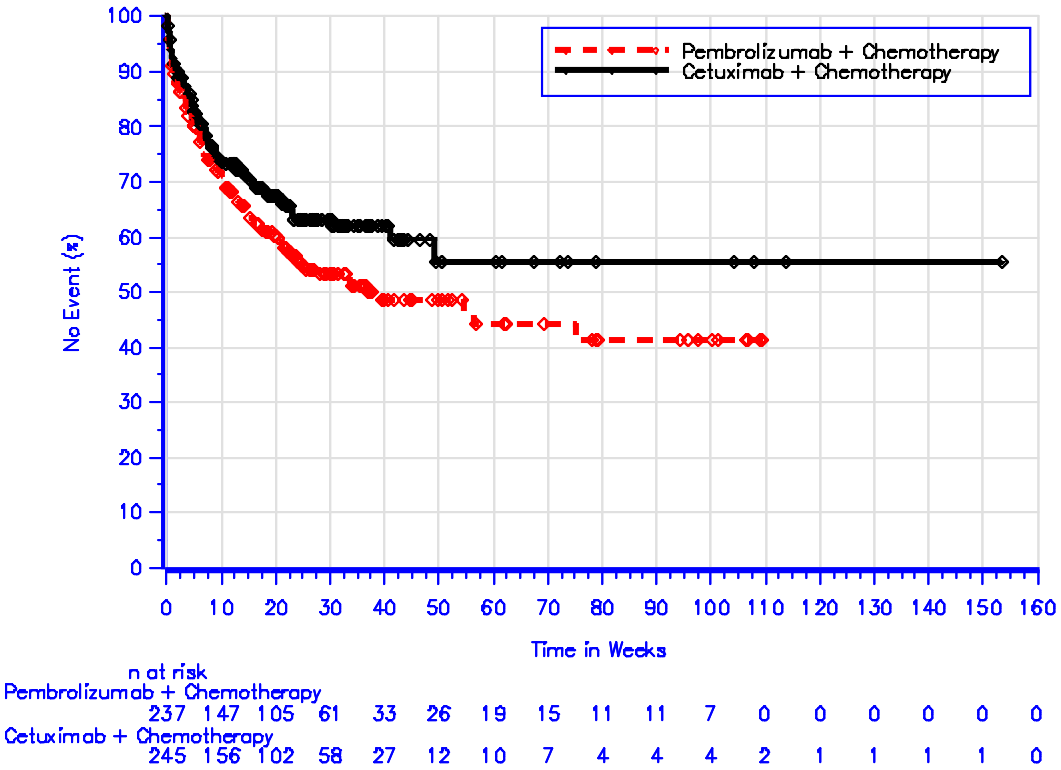


Abbildung 4G-24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

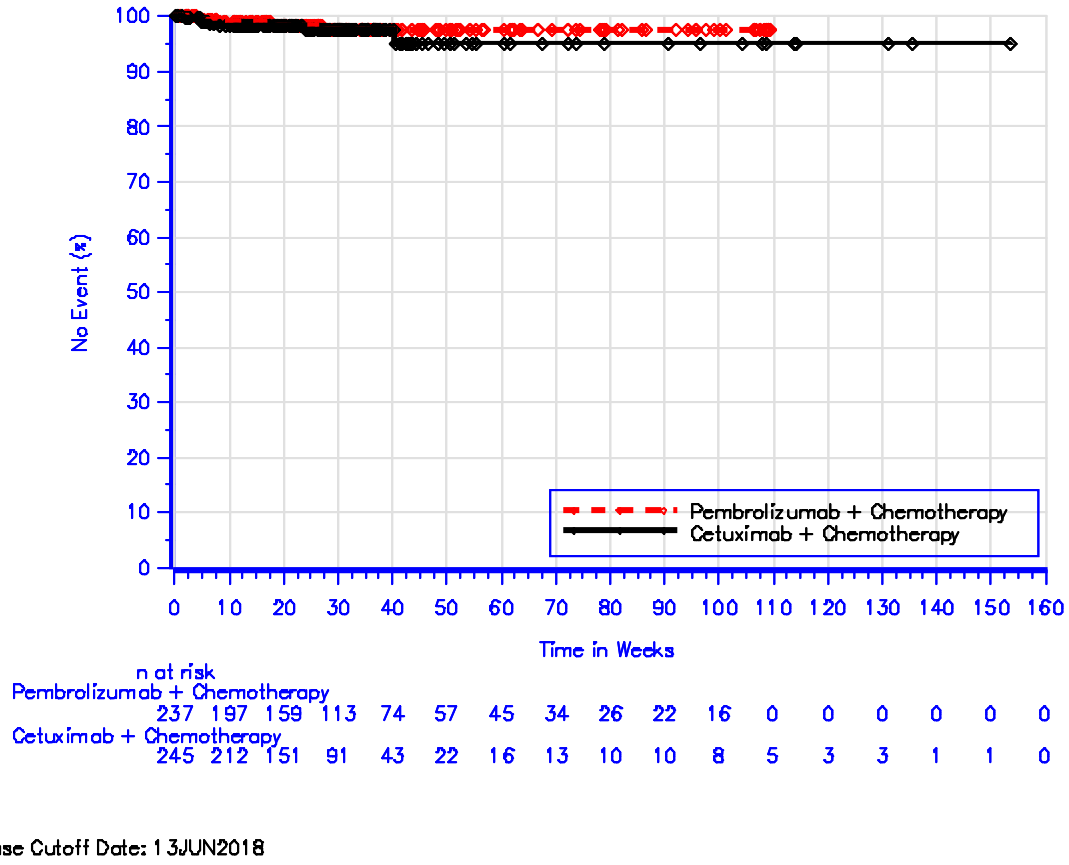
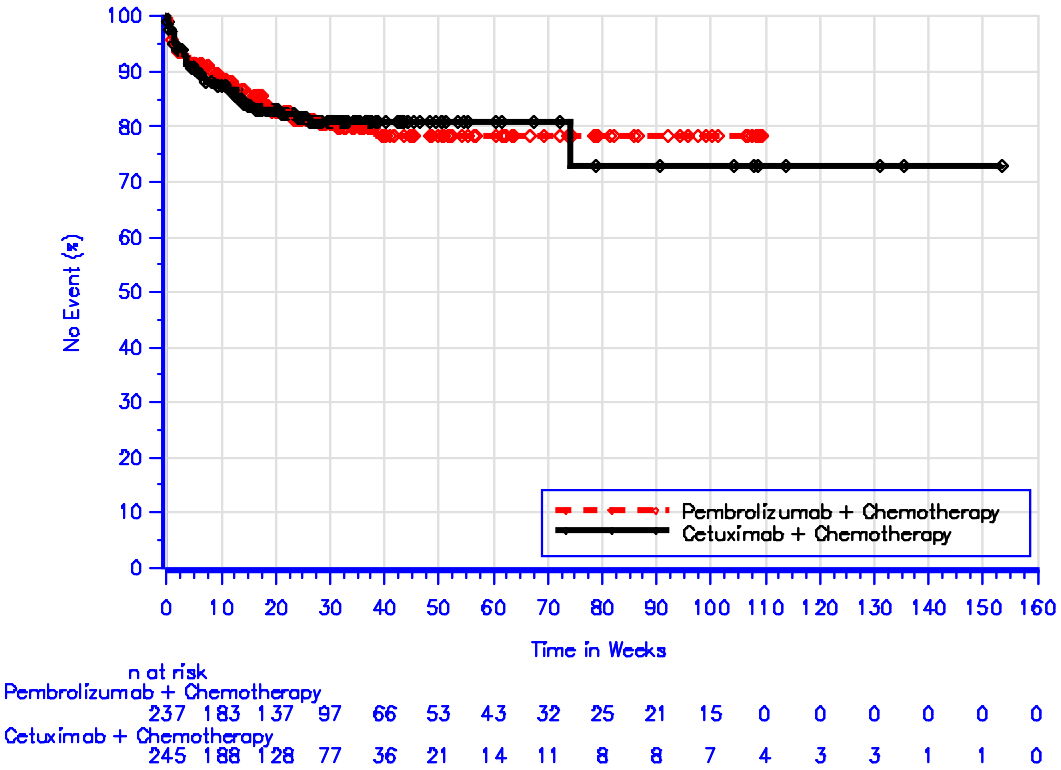
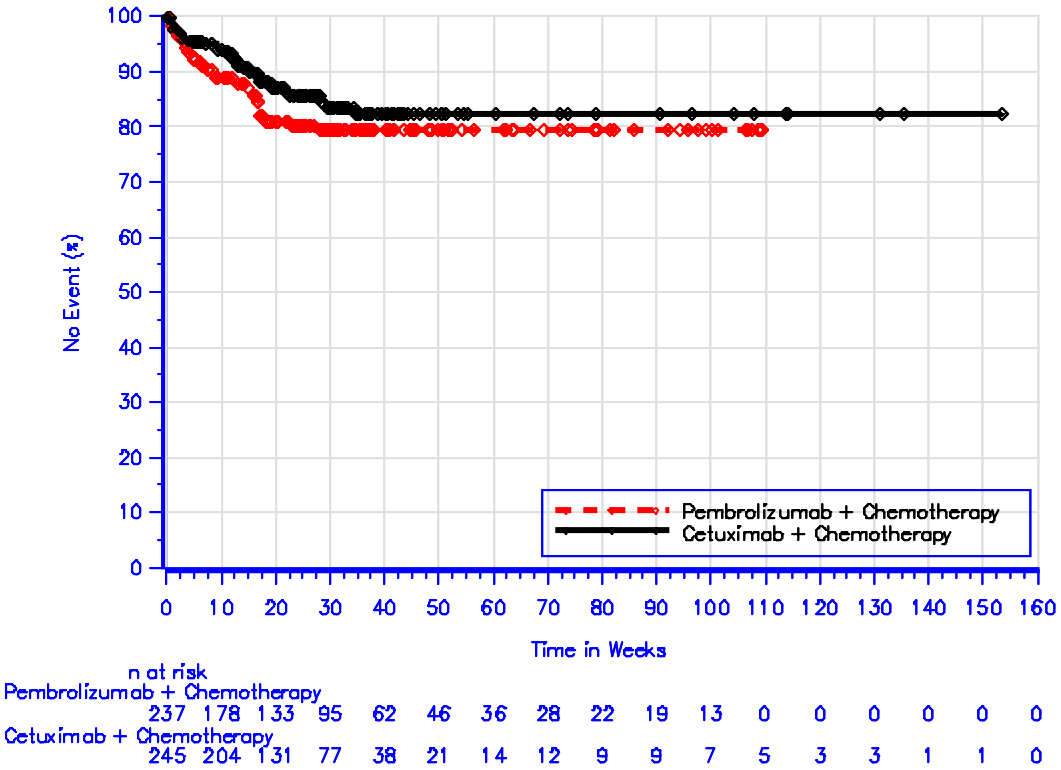


Abbildung 4G-25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Produkt-assoziierte Probleme“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

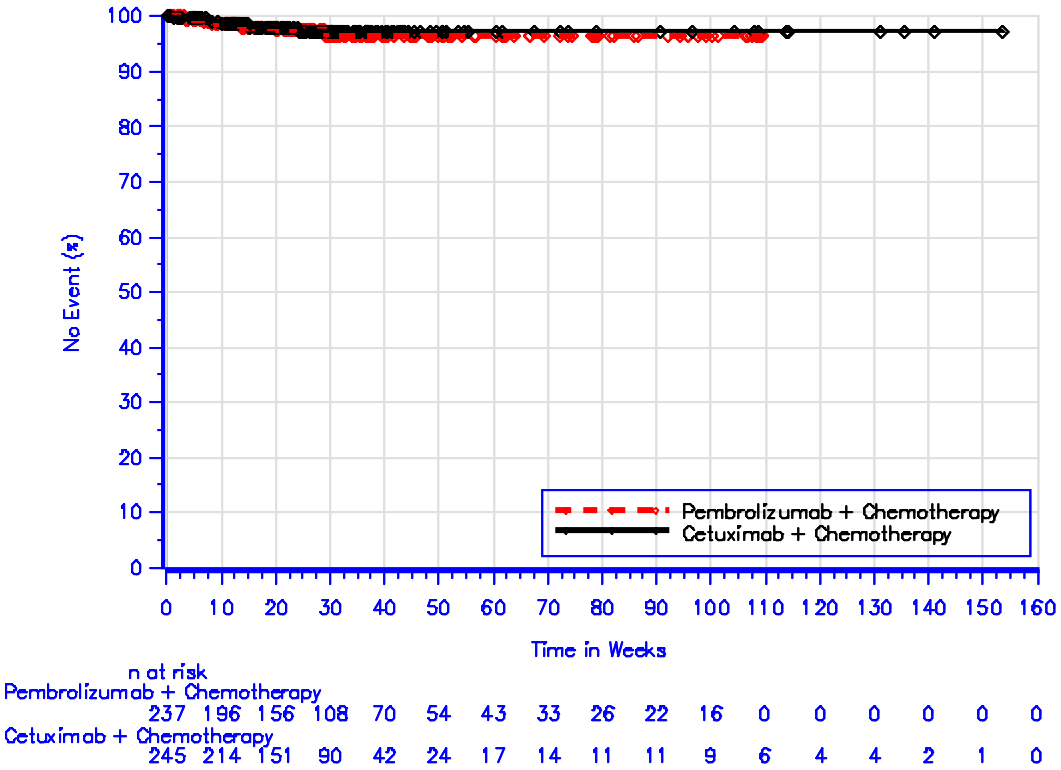


Abbildung 4G-28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

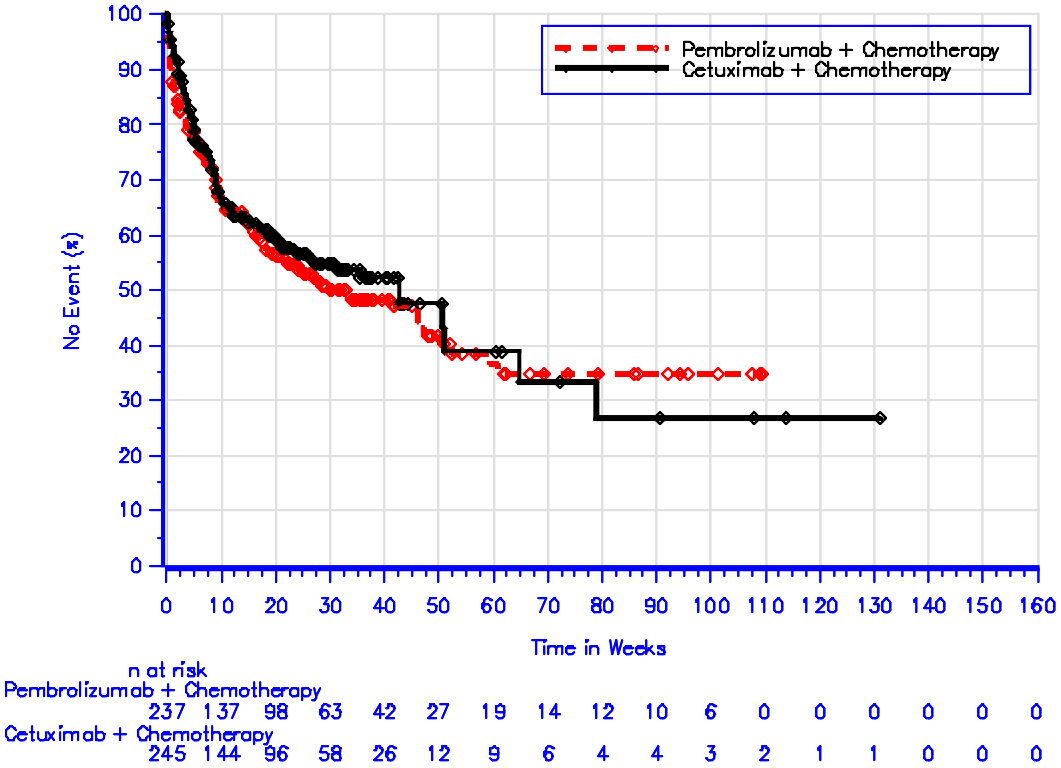


Abbildung 4G-29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

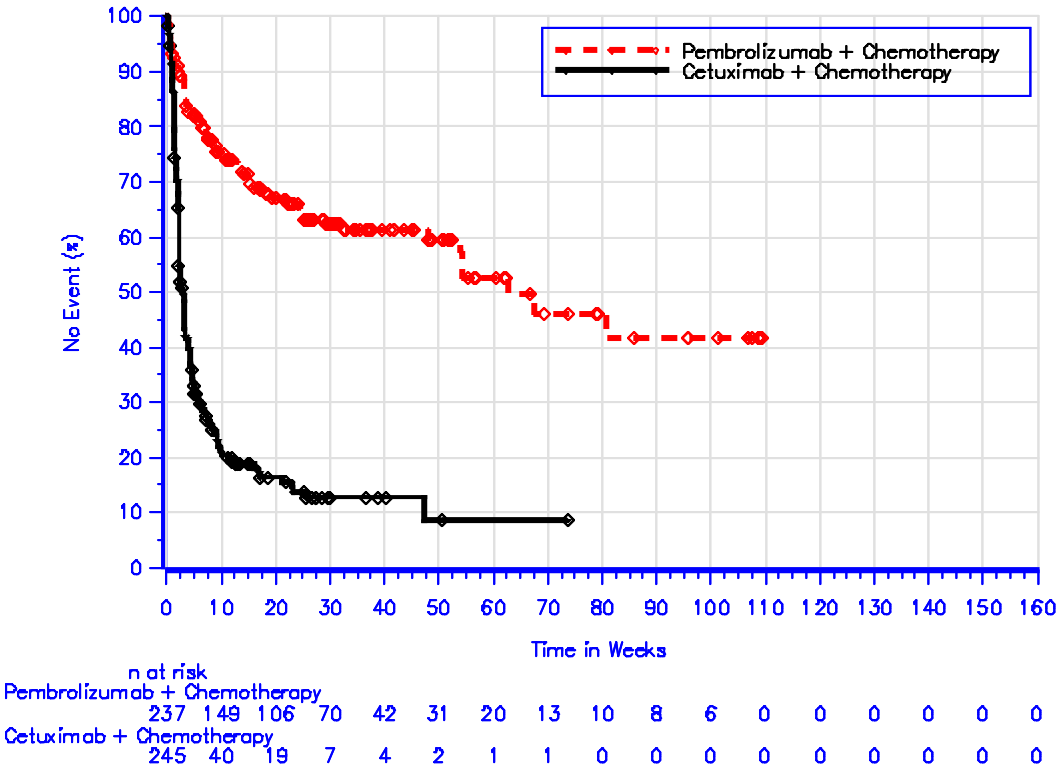
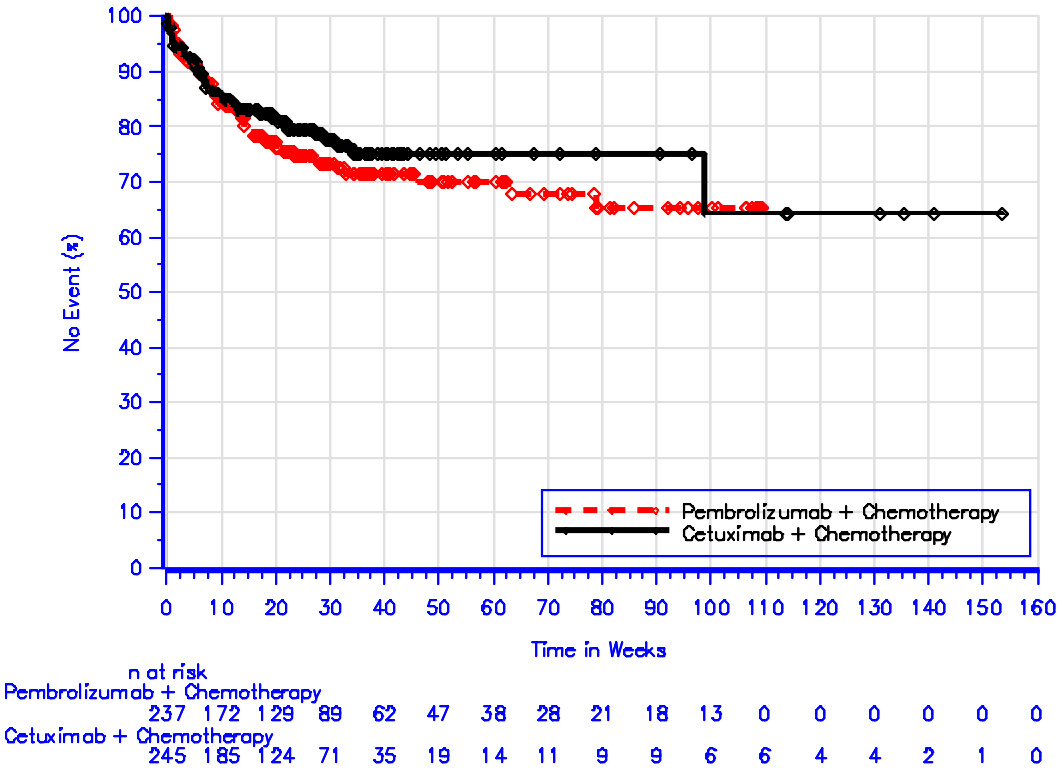


Abbildung 4G-30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

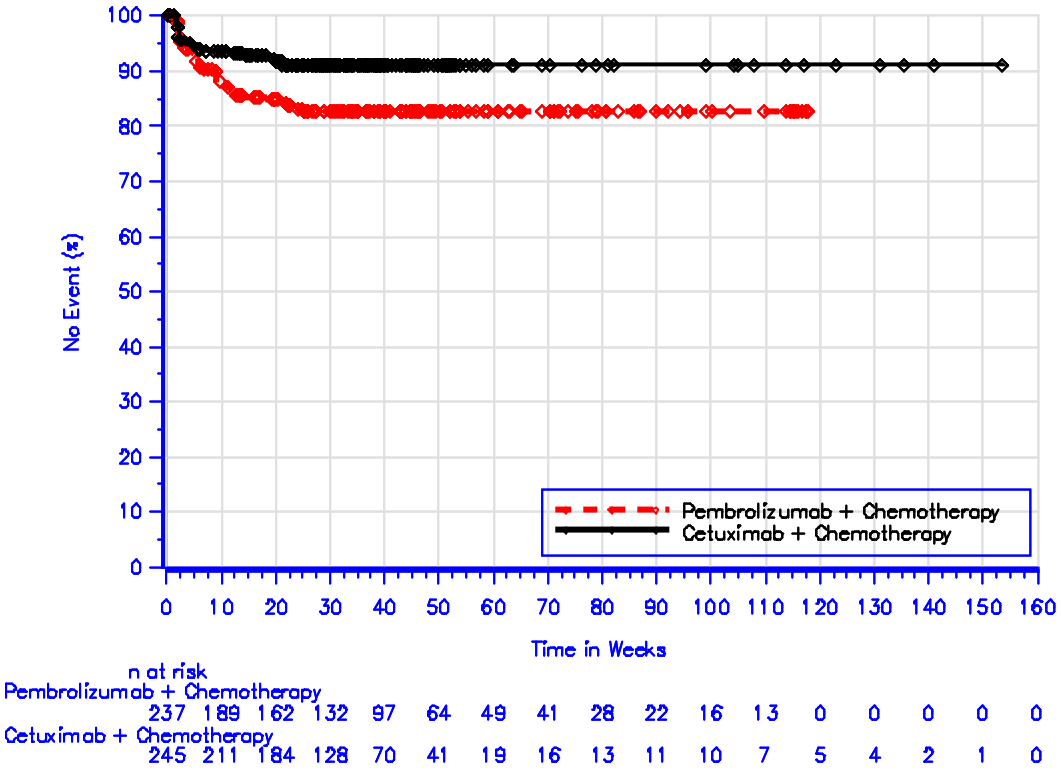
Anhang 4-G4.4.2.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)

Tabelle 4G-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**	
	N[c]	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**
Blood and lymphatic system disorders	237	38 (16.0)	Not reached [-; -]	245	20 (8.2)	Not reached [-; -]	2.01 [1.17; 3.46]	0.011
Cardiac disorders	237	10 (4.2)	Not reached [-; -]	245	6 (2.4)	Not reached [-; -]	1.52 [0.55; 4.22]	0.419
Ear and labyrinth disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endocrine disorders	237	2 (0.8)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Eye disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gastrointestinal disorders	237	28 (11.8)	Not reached [-; -]	245	23 (9.4)	Not reached [-; -]	1.26 [0.72; 2.18]	0.419
General disorders and administration site conditions	237	18 (7.6)	Not reached [-; -]	245	10 (4.1)	Not reached [-; -]	1.86 [0.86; 4.03]	0.116
Hepatobiliary disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	1 (0.4)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Immune system disorders	237	2 (0.8)	Not reached [-; -]	245	4 (1.6)	Not reached [-; -]	0.51 [0.09; 2.81]	0.443
Infections and infestations	237	54 (22.8)	Not reached [-; -]	245	44 (18.0)	Not reached [-; -]	1.23 [0.82; 1.83]	0.315
Injury, poisoning and procedural complications	237	6 (2.5)	Not reached [-; -]	245	8 (3.3)	Not reached [-; -]	0.75 [0.26; 2.17]	0.601
Investigations	237	9 (3.8)	Not reached [-; -]	245	7 (2.9)	Not reached [-; -]	1.33 [0.49; 3.56]	0.576
Metabolism and nutrition disorders	237	25 (10.5)	Not reached [-; -]	245	14 (5.7)	Not reached [-; -]	1.78 [0.92; 3.43]	0.085
Musculoskeletal and connective tissue disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	2 (0.8)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	237	12 (5.1)	Not reached [-; -]	245	8 (3.3)	Not reached [-; -]	1.51 [0.62; 3.71]	0.368
Nervous system disorders	237	8 (3.4)	Not reached [-; -]	245	6 (2.4)	Not reached [-; -]	1.30 [0.45; 3.76]	0.633
Product issues	237	3 (1.3)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatric disorders	237	2 (0.8)	Not reached [-; -]	245	2 (0.8)	Not reached [-; -]	1.04 [0.15; 7.36]	0.971
Renal and urinary disorders	237	9 (3.8)	Not reached [-; -]	245	3 (1.2)	Not reached [-; -]	3.13 [0.85; 11.58]	0.087
Reproductive system and breast disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	237	31 (13.1)	Not reached [-; -]	245	20 (8.2)	Not reached [-; -]	1.58 [0.90; 2.77]	0.114
Skin and subcutaneous tissue disorders	237	3 (1.3)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Vascular disorders	237	7 (3.0)	Not reached [-; -]	245	7 (2.9)	Not reached [-; -]	1.03 [0.36; 2.93]	0.957

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; n.a. : not applicable (when estimation not possible).



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

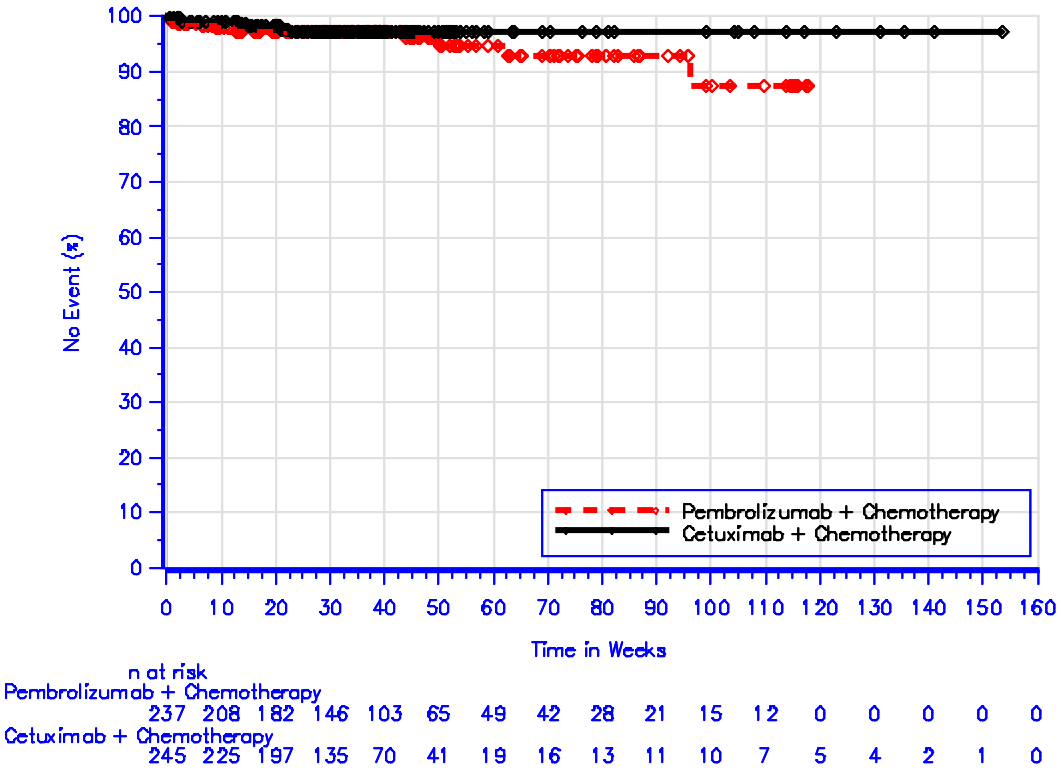


Abbildung 4G-33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

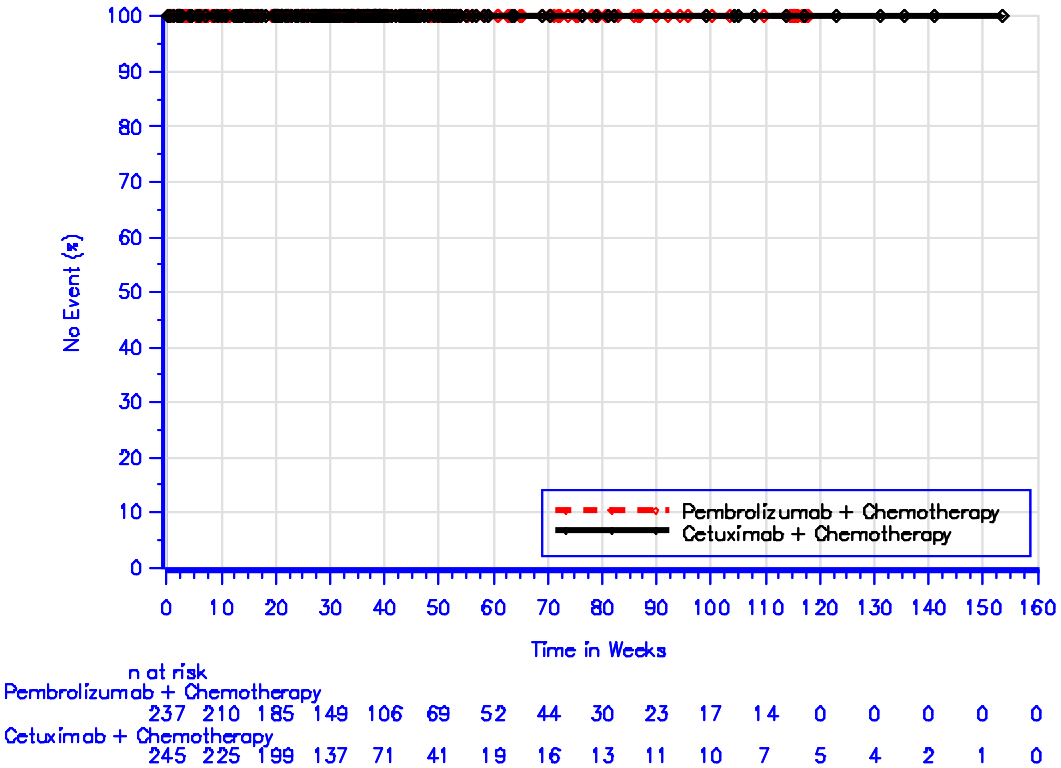


Abbildung 4G-34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

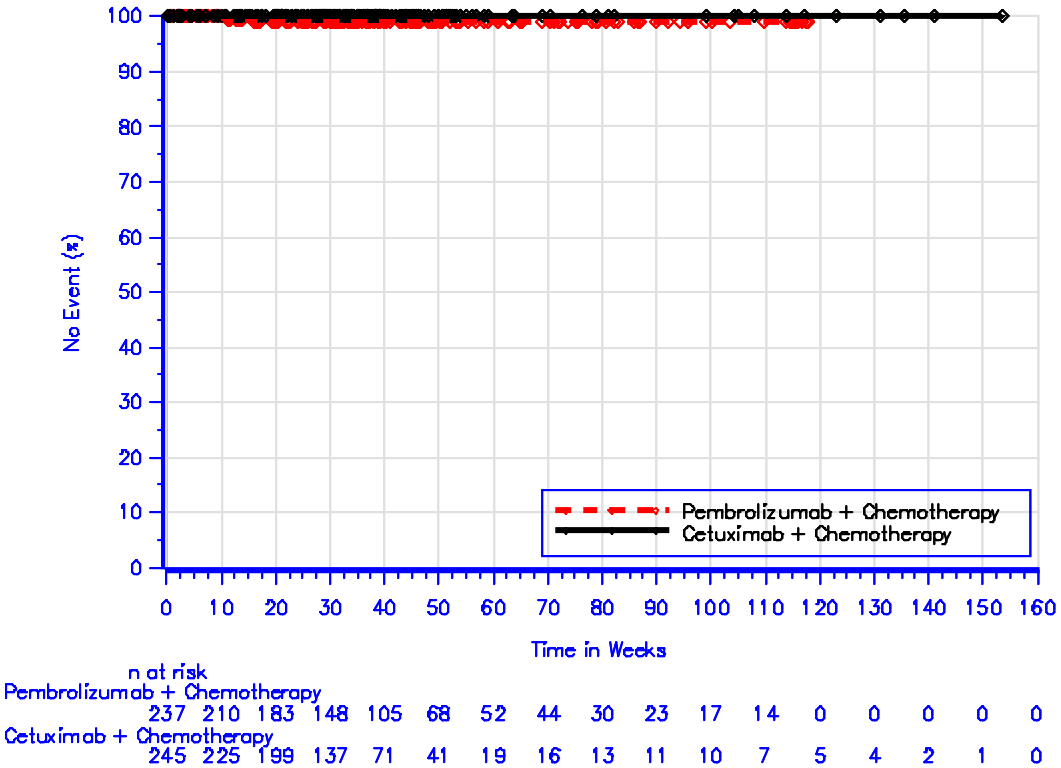


Abbildung 4G-35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

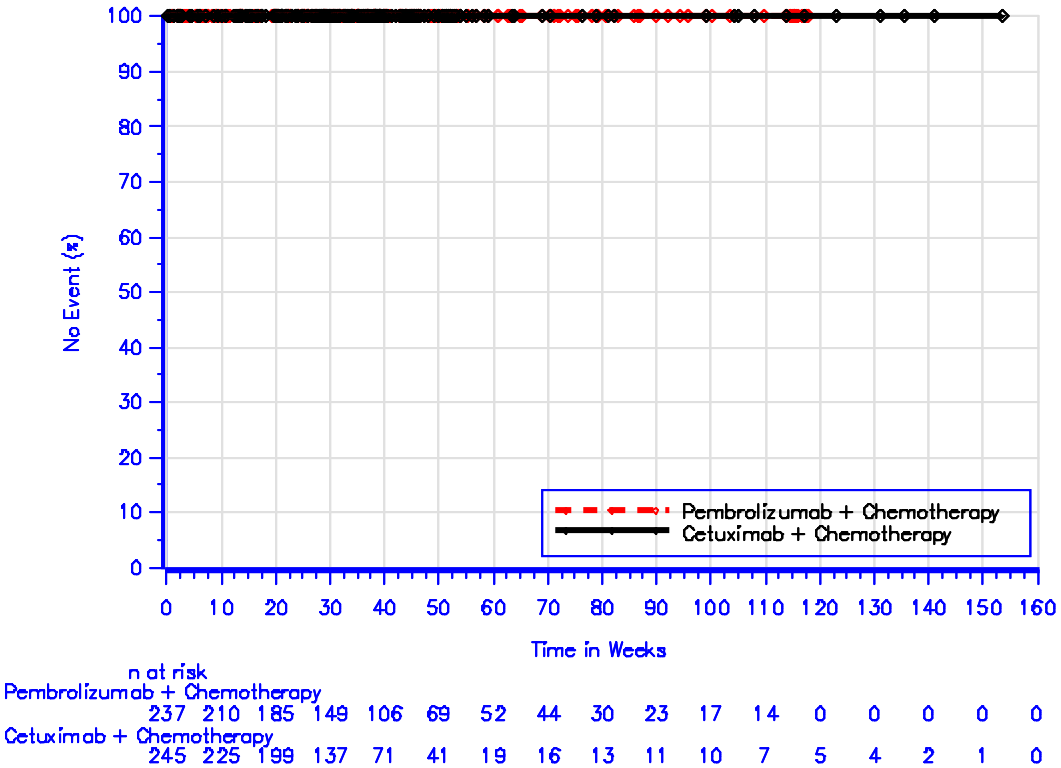


Abbildung 4G-36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

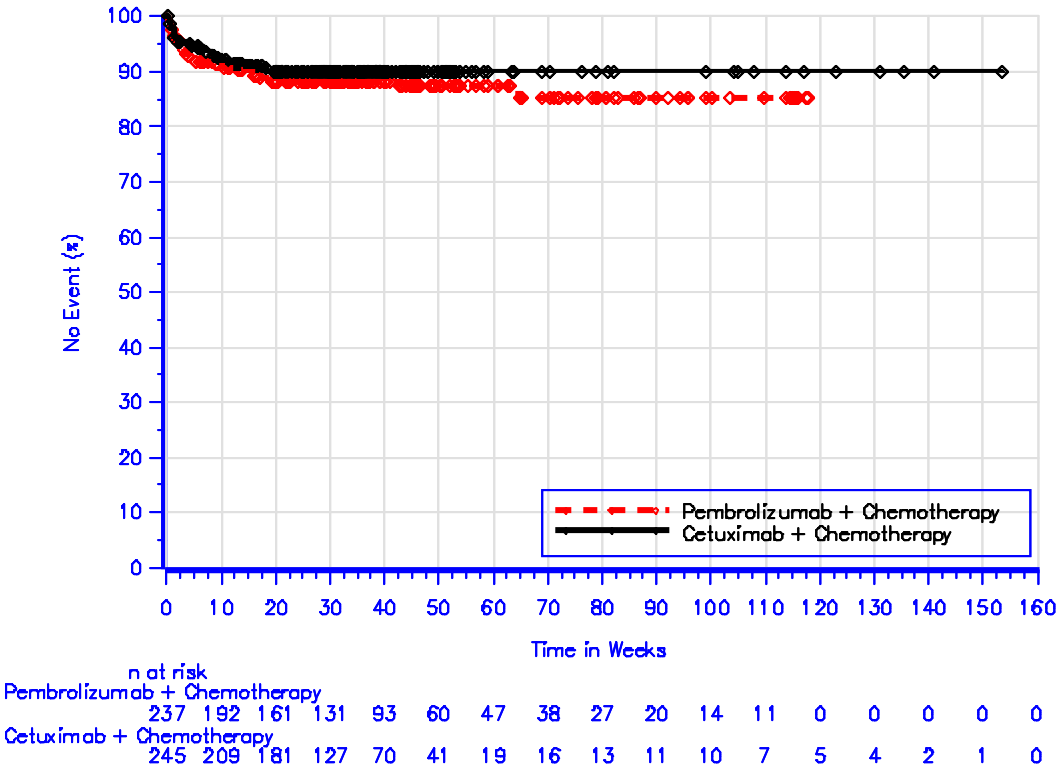


Abbildung 4G-37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

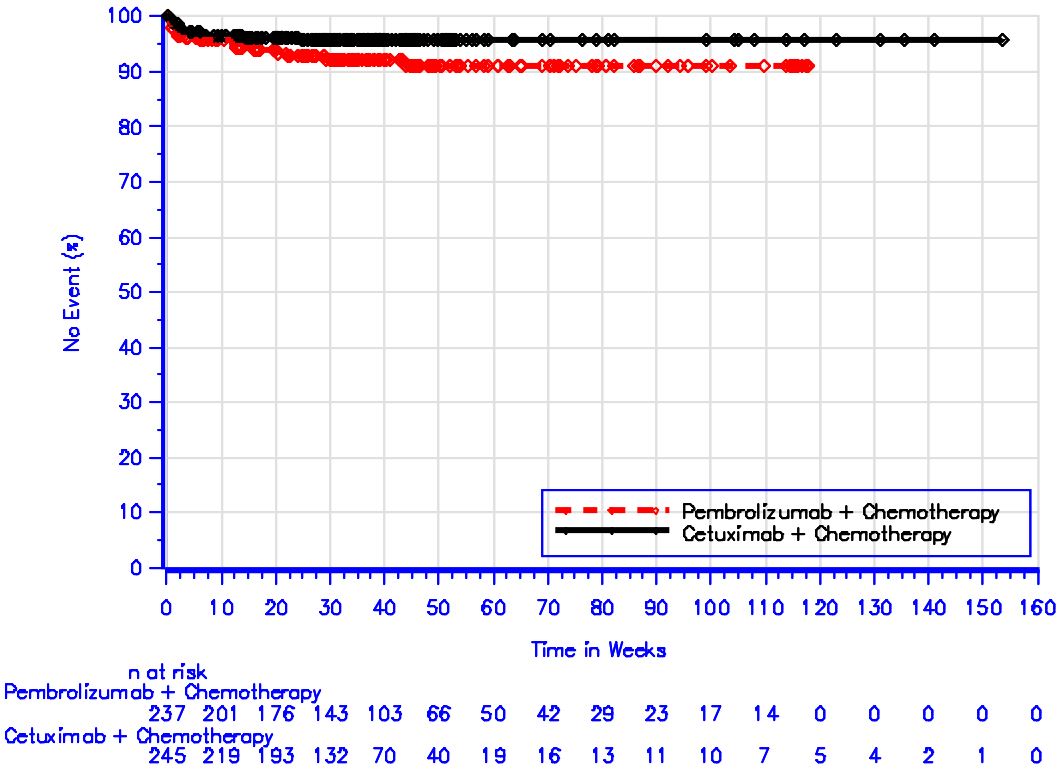


Abbildung 4G-38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

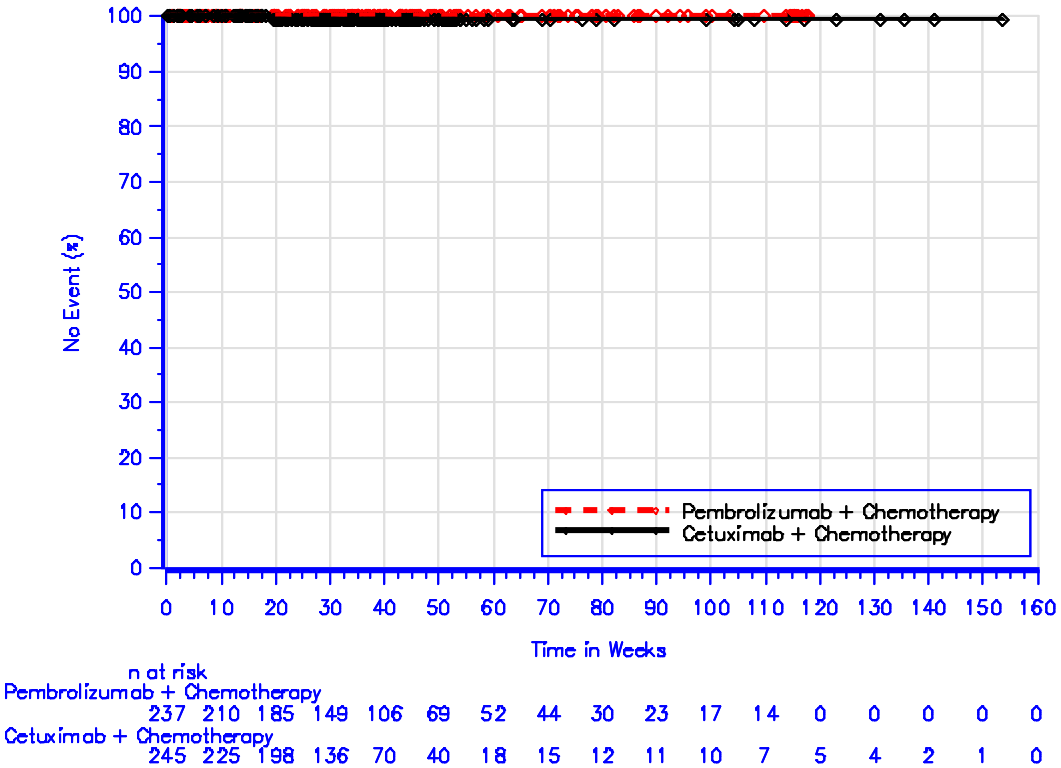


Abbildung 4G-39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

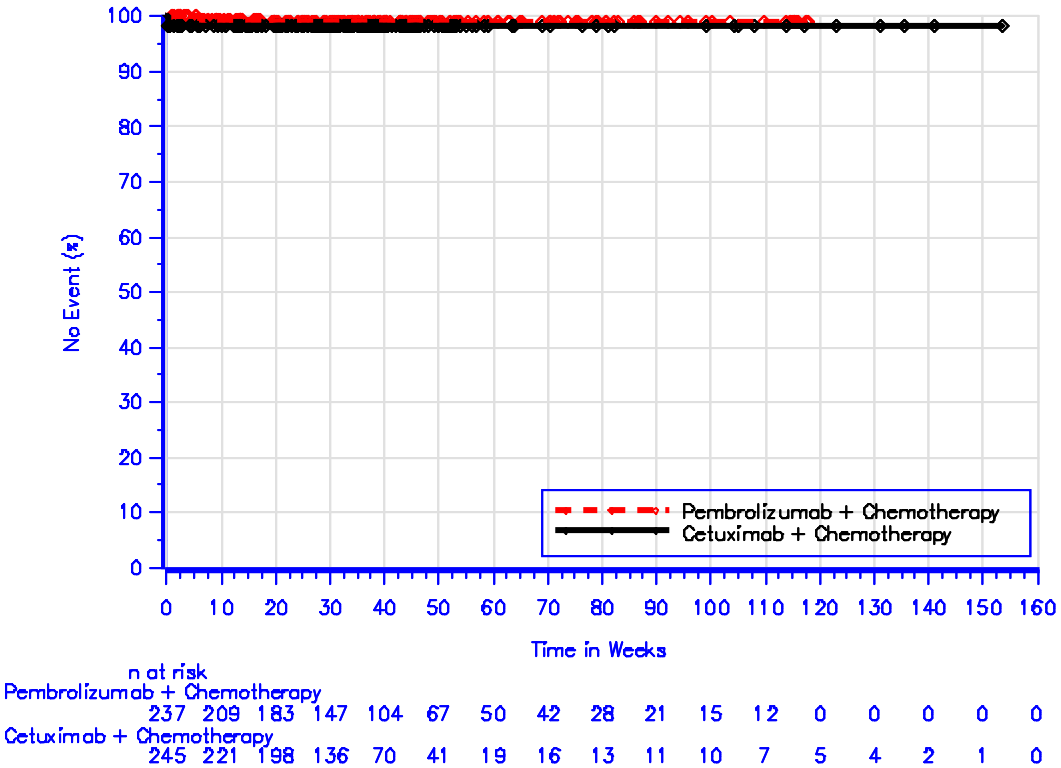


Abbildung 4G-40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

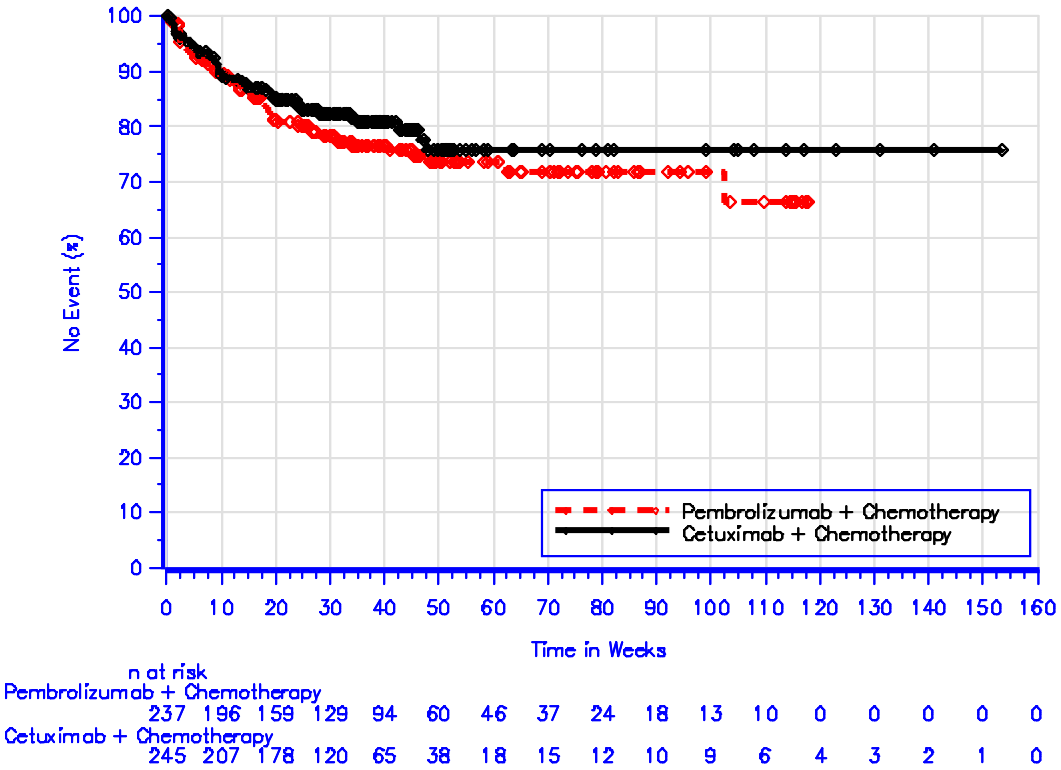


Abbildung 4G-41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

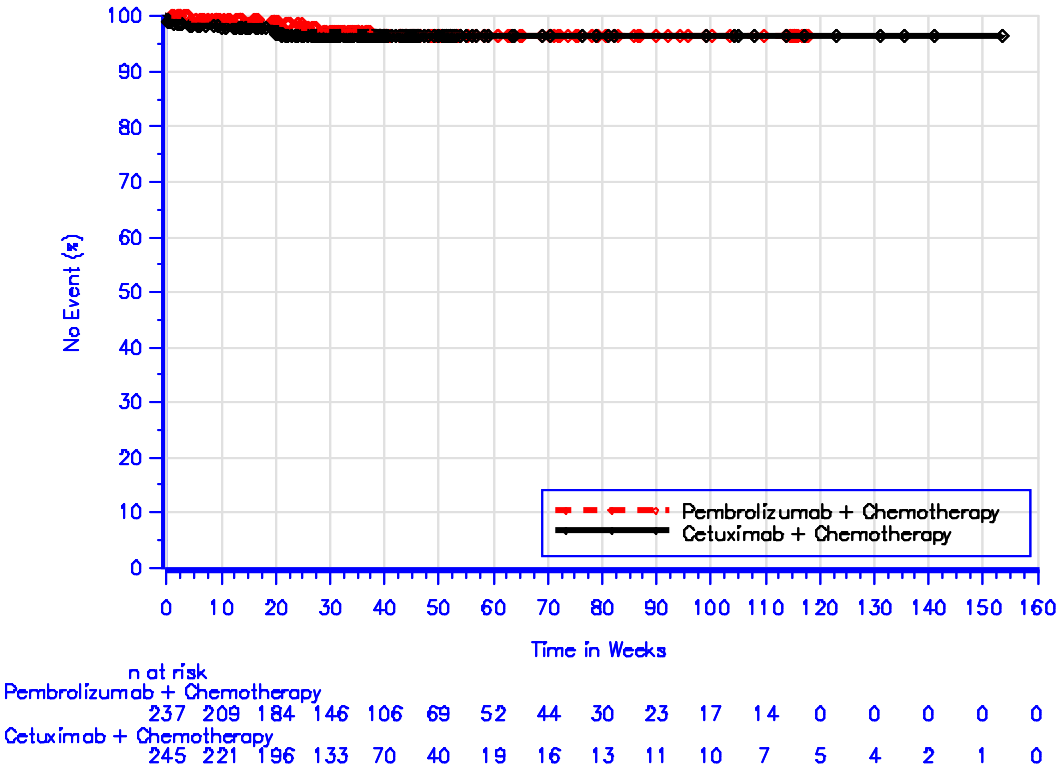


Abbildung 4G-42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

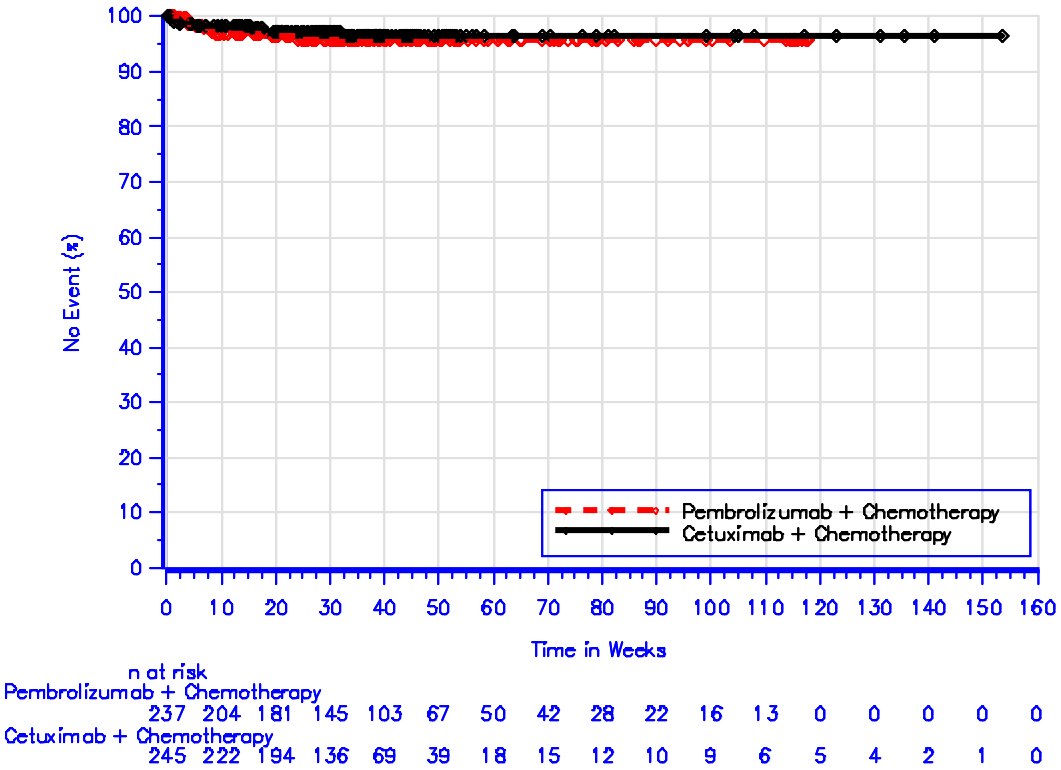


Abbildung 4G-43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

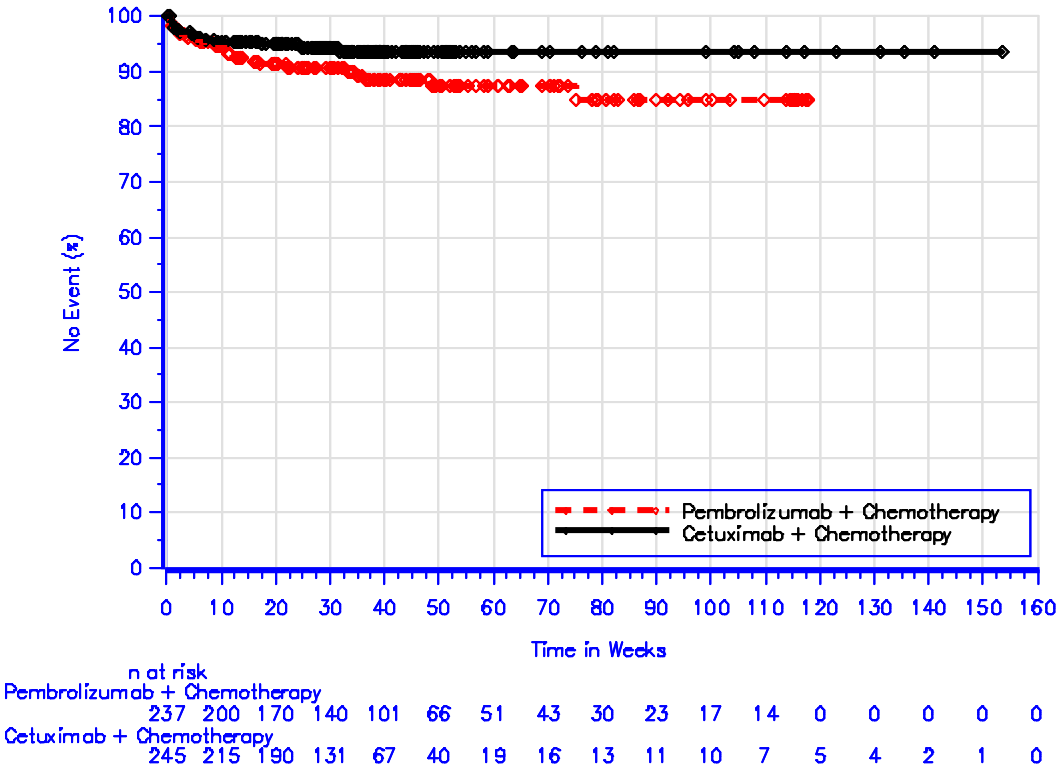


Abbildung 4G-44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

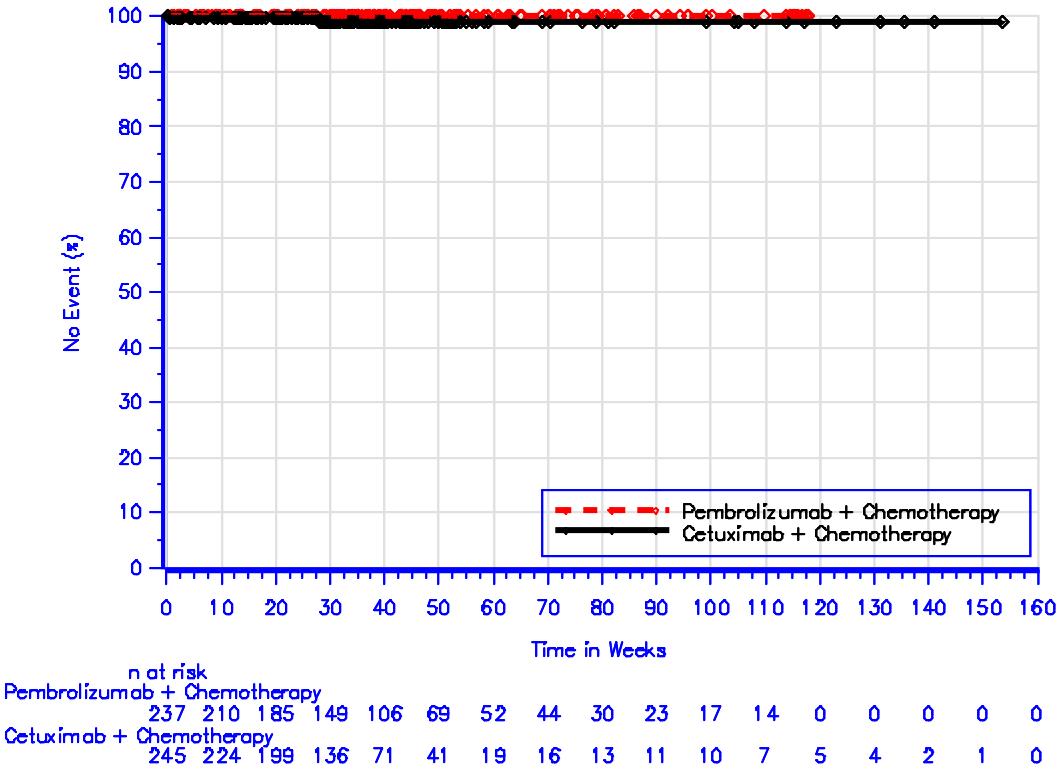


Abbildung 4G-45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

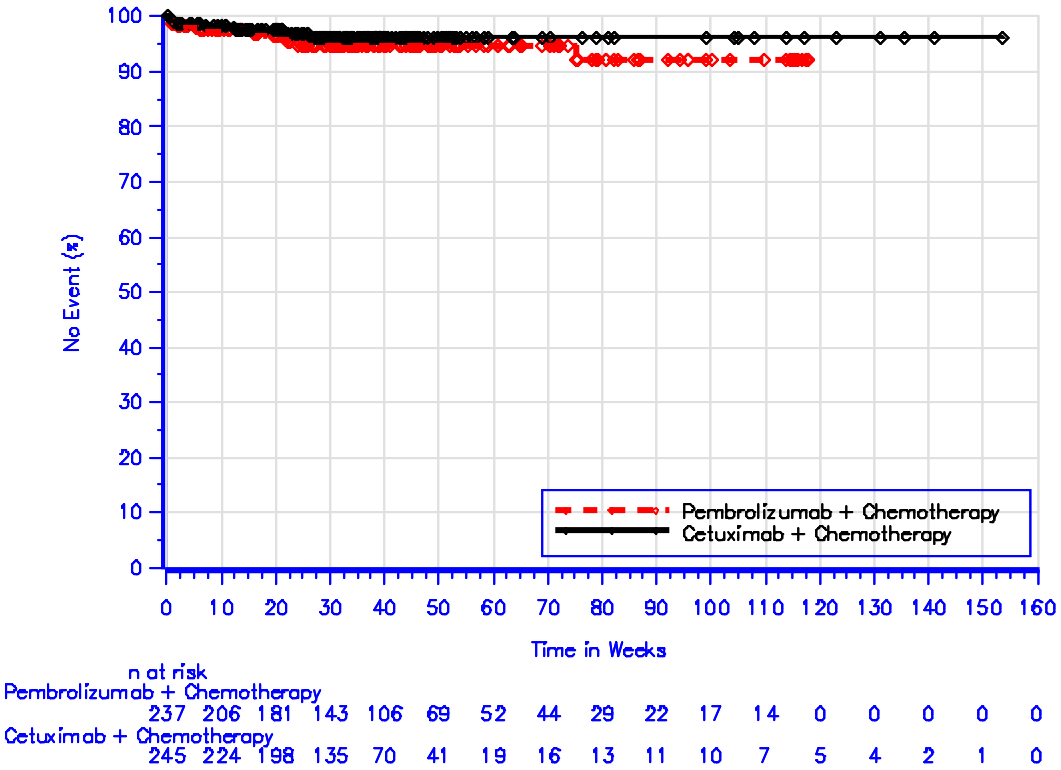


Abbildung 4G-46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

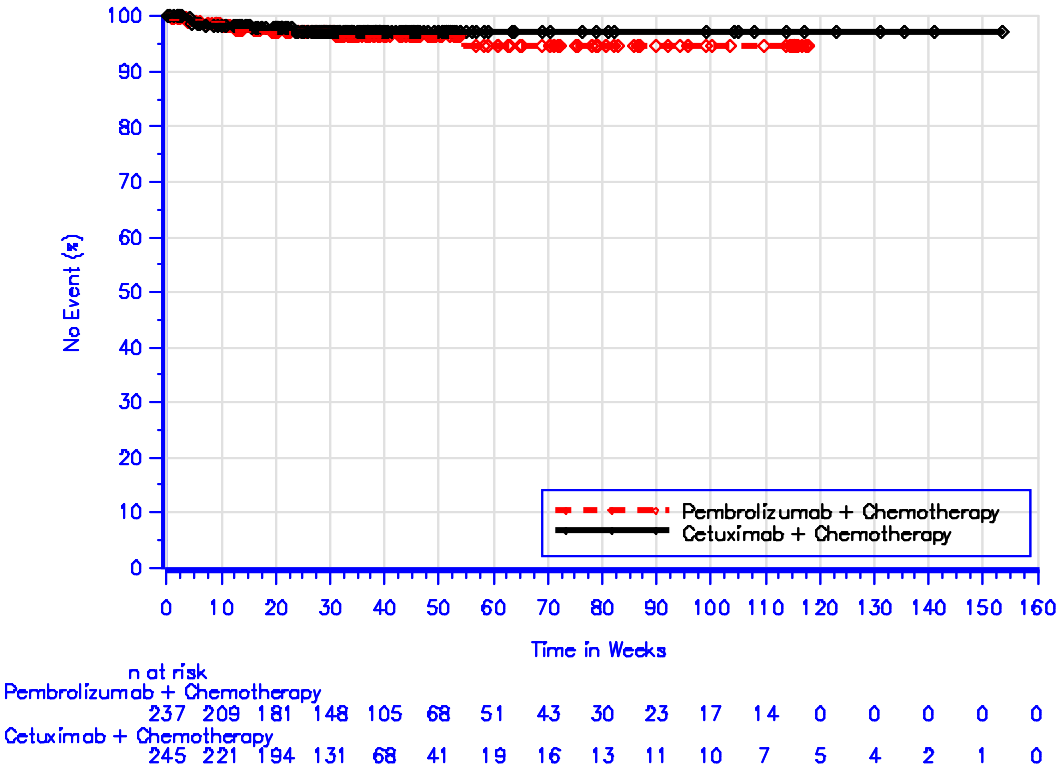


Abbildung 4G-47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

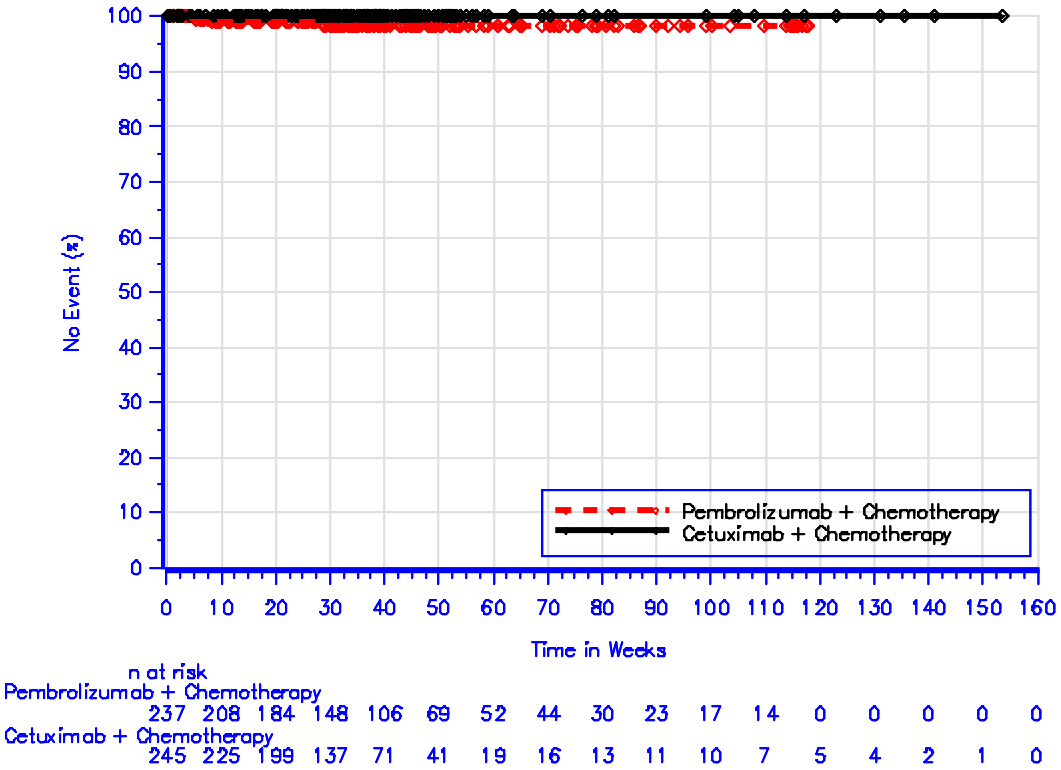


Abbildung 4G-48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Produkt-assoziierte Probleme“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

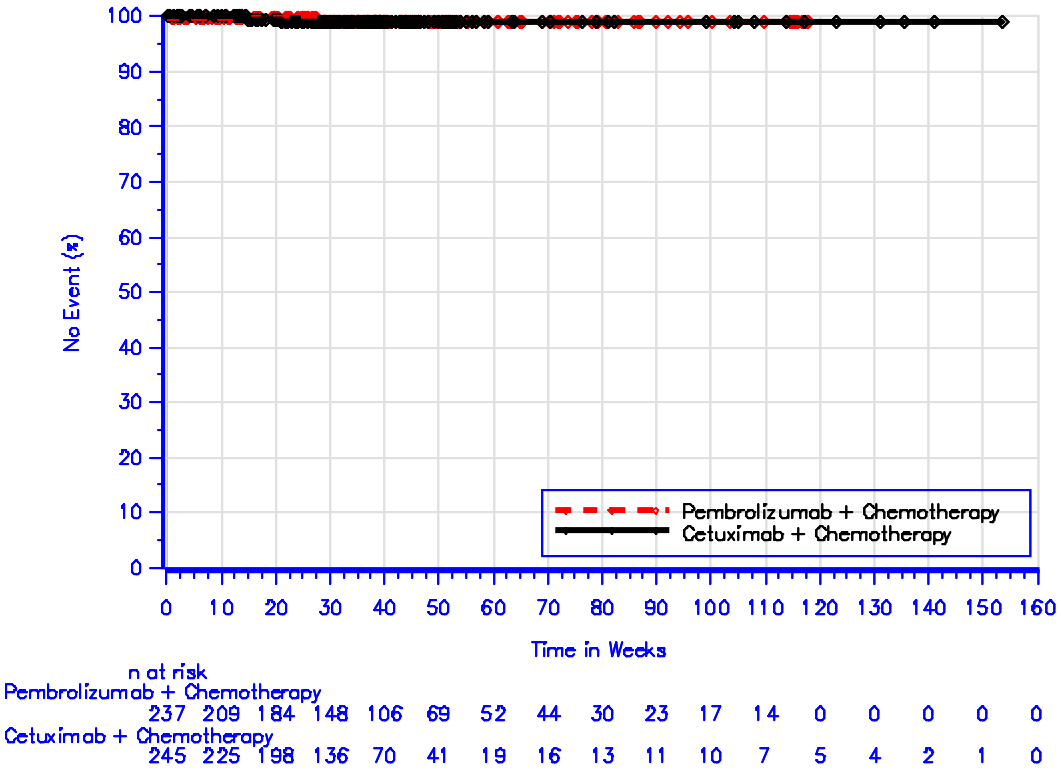


Abbildung 4G-49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

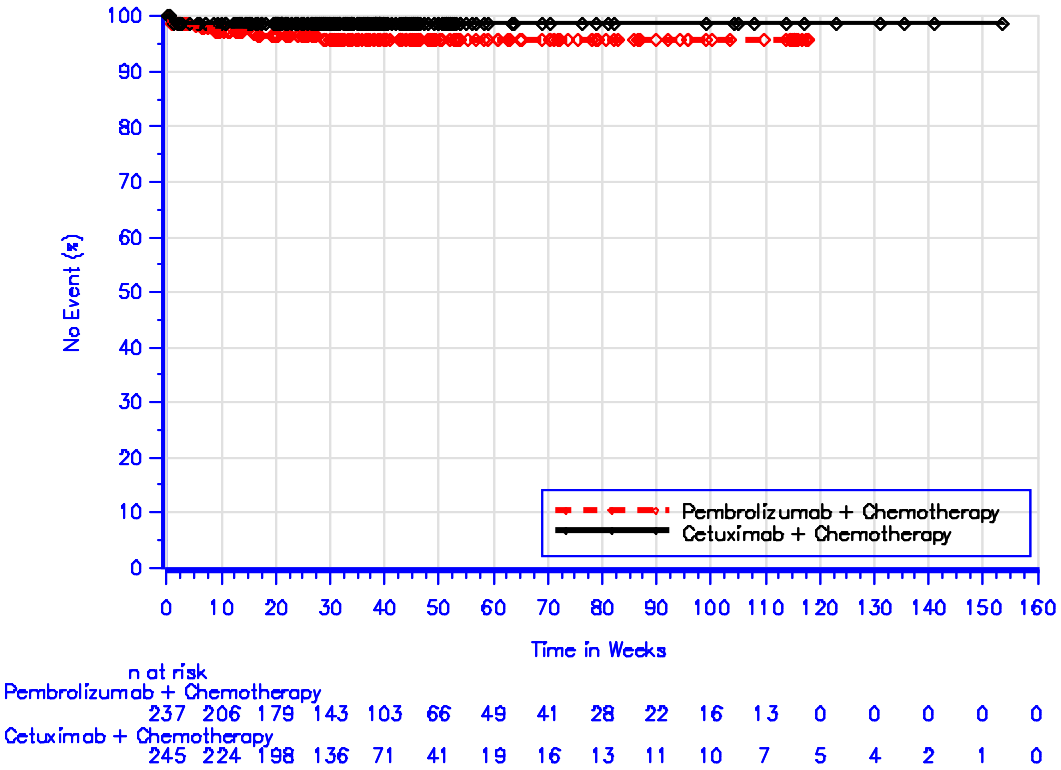


Abbildung 4G-50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

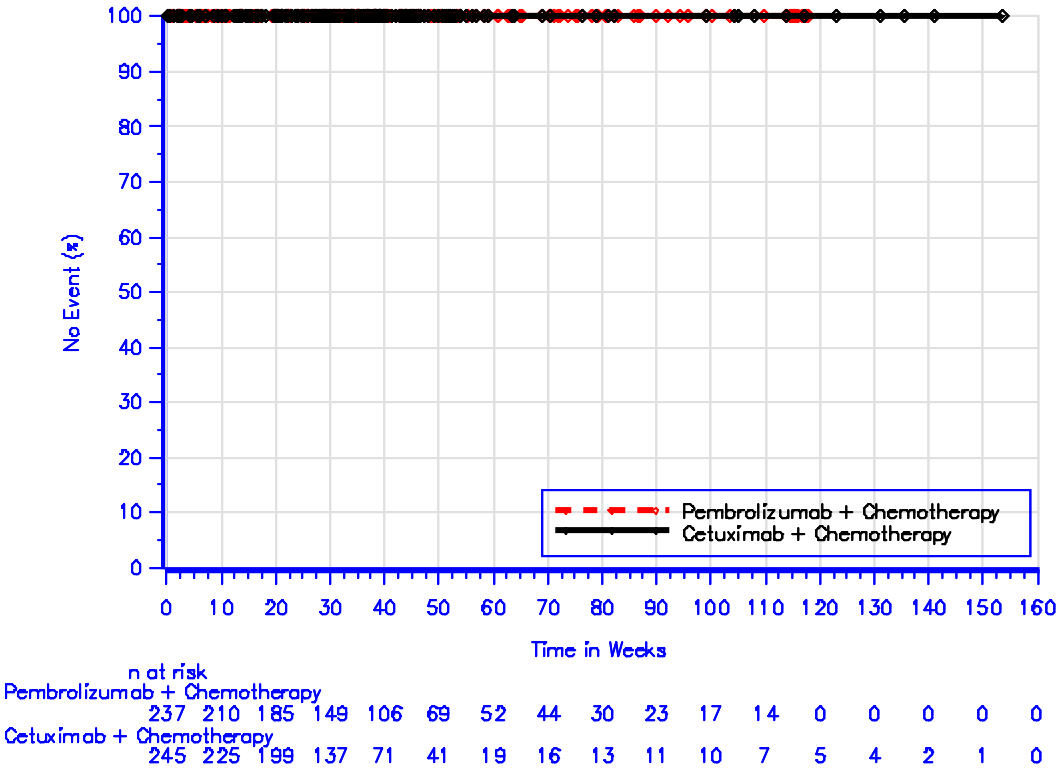


Abbildung 4G-51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

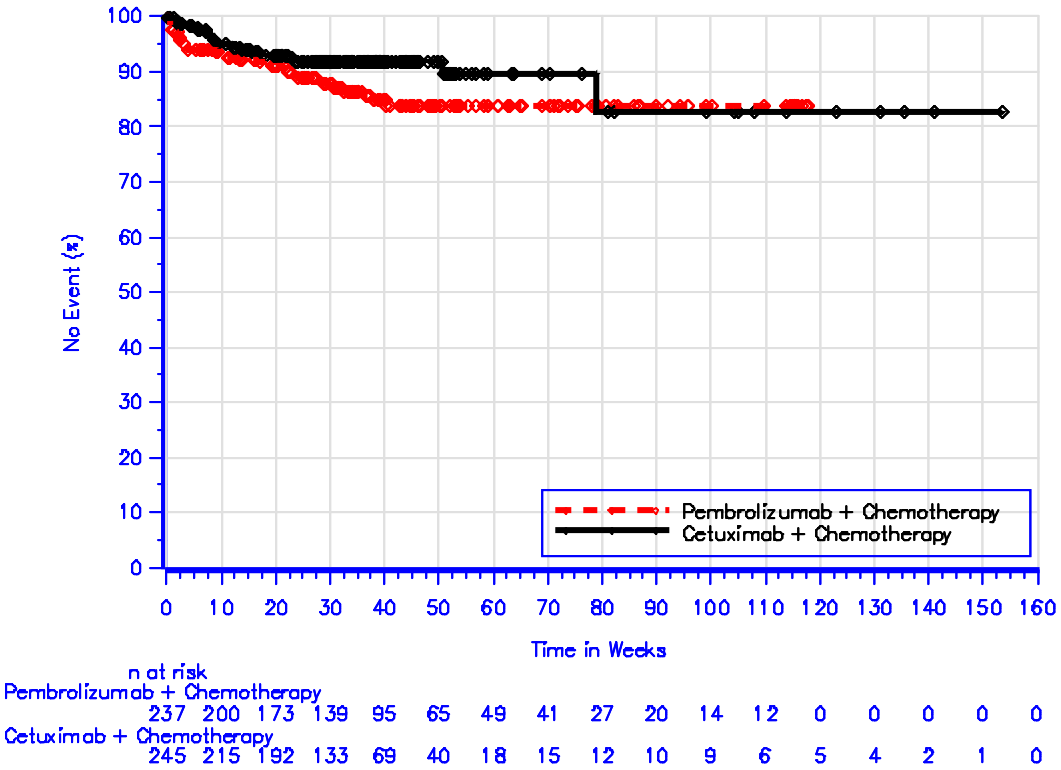


Abbildung 4G-52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

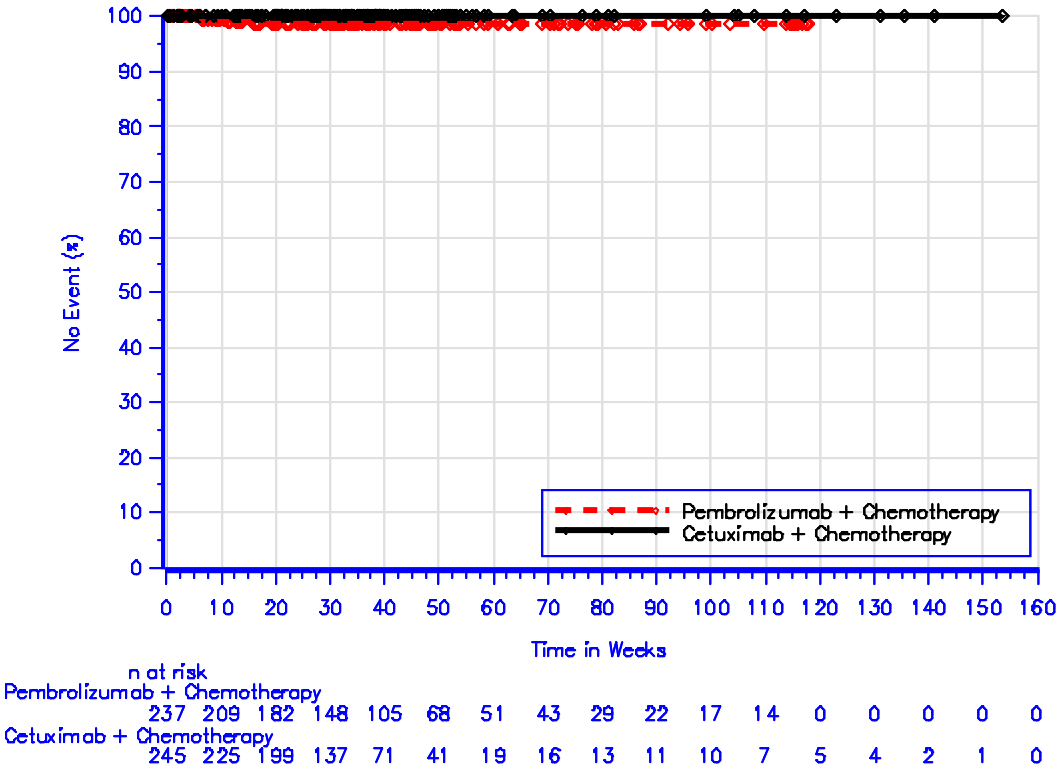


Abbildung 4G-53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

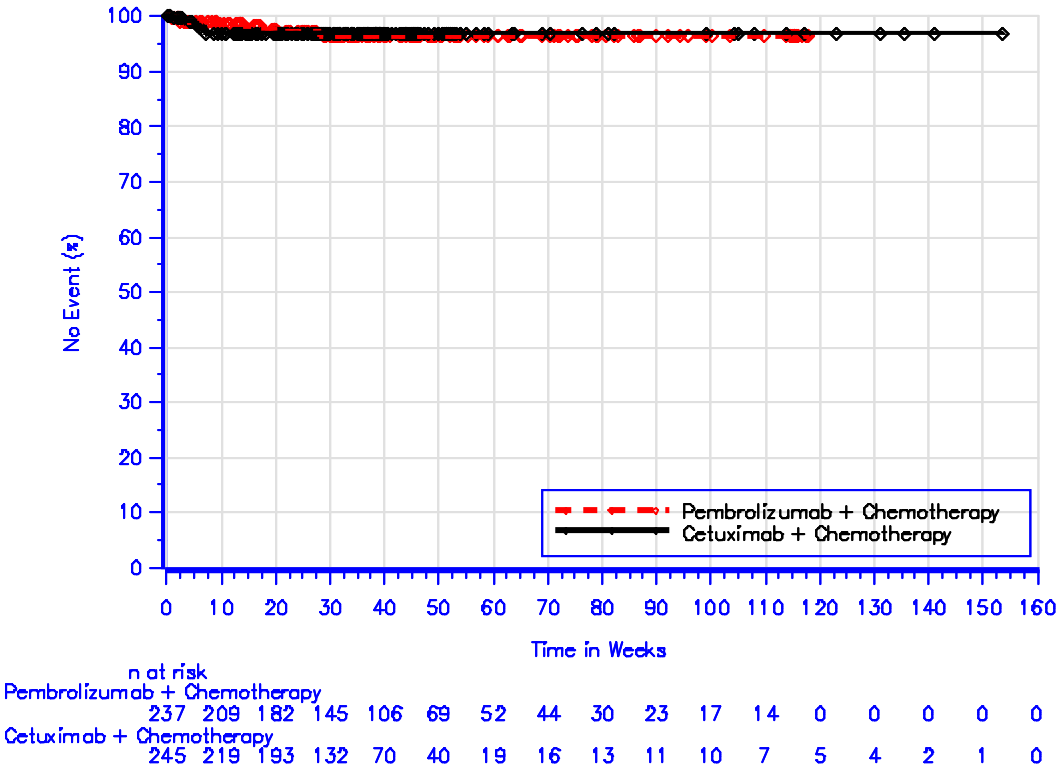


Abbildung 4G-54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Anhang 4-G4.4.2.3: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)

Tabelle 4G-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**	
	N[c]	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**
Blood and lymphatic system disorders	237	109 (46.0)	21.3 [16.4; -]	245	88 (35.9)	Not reached [-; -]	1.30 [0.98; 1.72]	0.067
Cardiac disorders	237	9 (3.8)	Not reached [-; -]	245	4 (1.6)	Not reached [-; -]	1.68 [0.51; 5.59]	0.394
Ear and labyrinth disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	2 (0.8)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endocrine disorders	237	2 (0.8)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Eye disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gastrointestinal disorders	237	57 (24.1)	Not reached [-; -]	245	42 (17.1)	Not reached [-; -]	1.41 [0.94; 2.10]	0.094
General disorders and administration site conditions	237	59 (24.9)	Not reached [-; -]	245	33 (13.5)	Not reached [-; -]	1.92 [1.25; 2.94]	0.003
Hepatobiliary disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	3 (1.2)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Immune system disorders	237	1 (0.4)	Not reached [-; -]	245	4 (1.6)	Not reached [-; -]	0.26 [0.03; 2.28]	0.222
Infections and infestations	237	54 (22.8)	Not reached [102.6; -]	245	49 (20.0)	Not reached [-; -]	1.05 [0.71; 1.55]	0.809
Injury, poisoning and procedural complications	237	8 (3.4)	Not reached [-; -]	245	8 (3.3)	Not reached [-; -]	0.92 [0.34; 2.46]	0.866
Investigations	237	65 (27.4)	Not reached [-; -]	245	56 (22.9)	Not reached [-; -]	1.22 [0.86; 1.75]	0.266
Metabolism and nutrition disorders	237	62 (26.2)	Not reached [-; -]	245	58 (23.7)	Not reached [-; -]	1.03 [0.72; 1.47]	0.892
Musculoskeletal and connective tissue disorders	237	5 (2.1)	Not reached [-; -]	245	8 (3.3)	Not reached [-; -]	0.60 [0.20; 1.84]	0.371
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	237	9 (3.8)	Not reached [-; -]	245	9 (3.7)	Not reached [-; -]	0.92 [0.36; 2.33]	0.854
Nervous system disorders	237	20 (8.4)	Not reached [-; -]	245	14 (5.7)	Not reached [-; -]	1.42 [0.71; 2.81]	0.319
Product issues	237	3 (1.3)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatric disorders	237	2 (0.8)	Not reached [-; -]	245	2 (0.8)	Not reached [-; -]	0.97 [0.14; 6.90]	0.976
Renal and urinary disorders	237	9 (3.8)	Not reached [-; -]	245	3 (1.2)	Not reached [-; -]	3.04 [0.82; 11.22]	0.096
Reproductive system and breast disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	237	37 (15.6)	Not reached [-; -]	245	19 (7.8)	Not reached [-; -]	1.91 [1.10; 3.33]	0.023
Skin and subcutaneous tissue disorders	237	7 (3.0)	Not reached [-; -]	245	24 (9.8)	Not reached [-; -]	0.26 [0.11; 0.61]	0.002
Vascular disorders	237	20 (8.4)	Not reached [-; -]	245	12 (4.9)	Not reached [-; -]	1.68 [0.82; 3.43]	0.159

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; n.a. : not applicable (when estimation not possible).

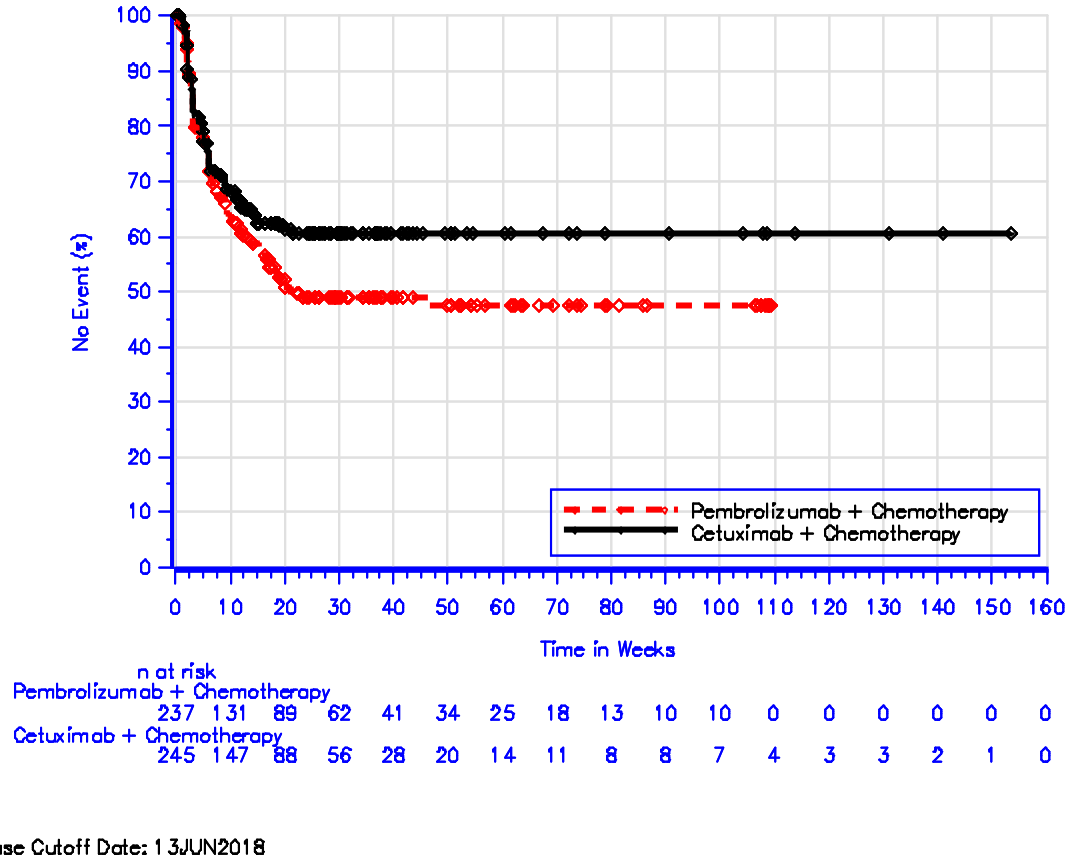


Abbildung 4G-55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

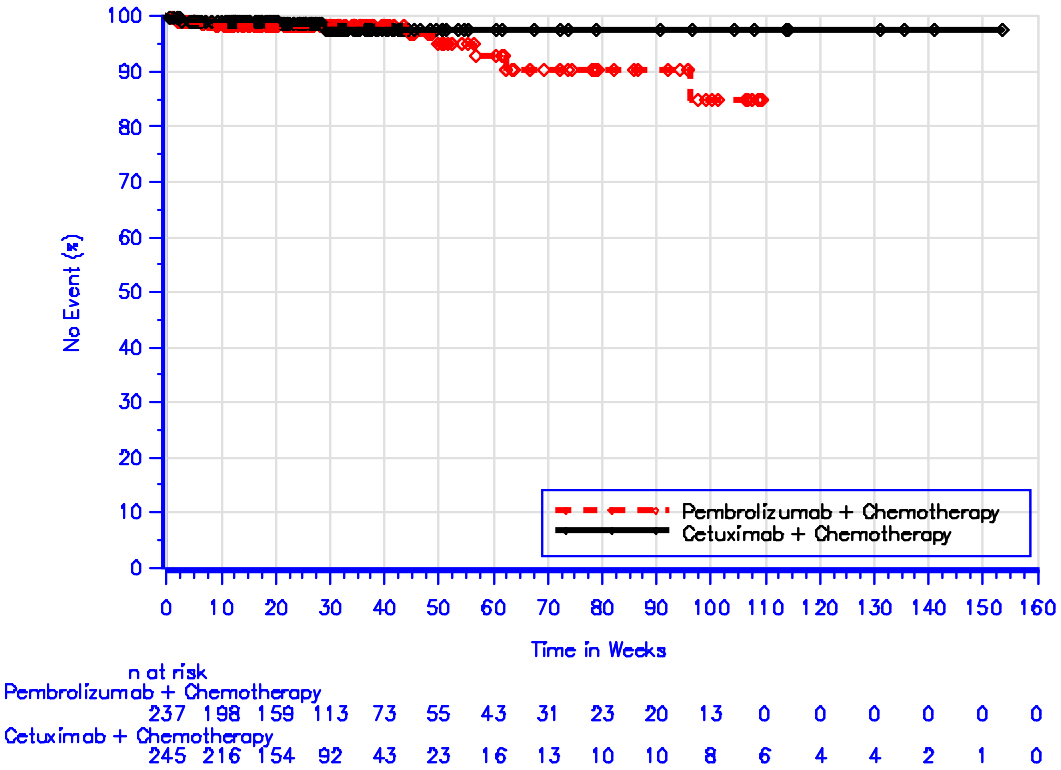


Abbildung 4G-56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

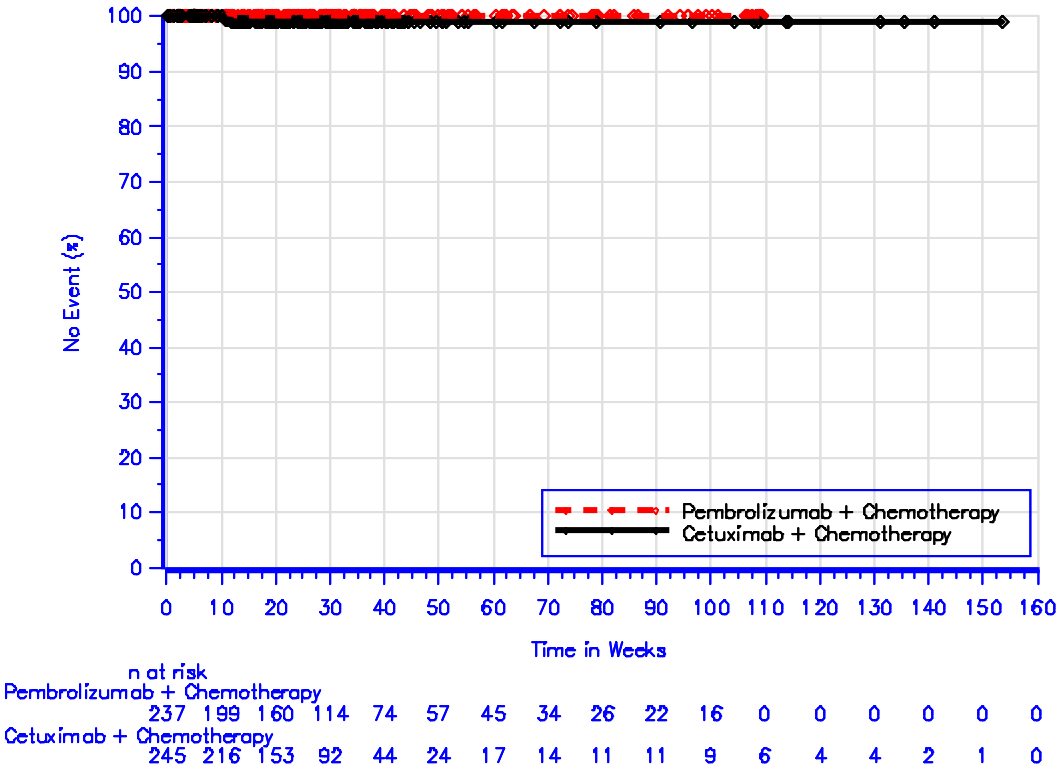


Abbildung 4G-57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

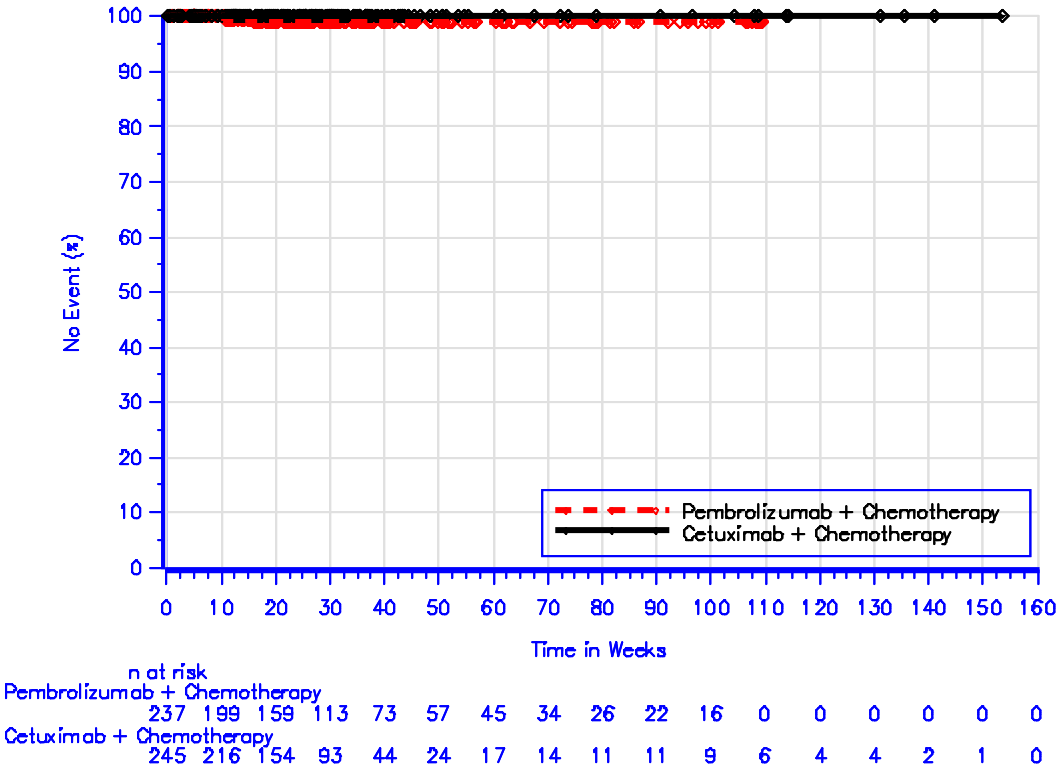


Abbildung 4G-58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

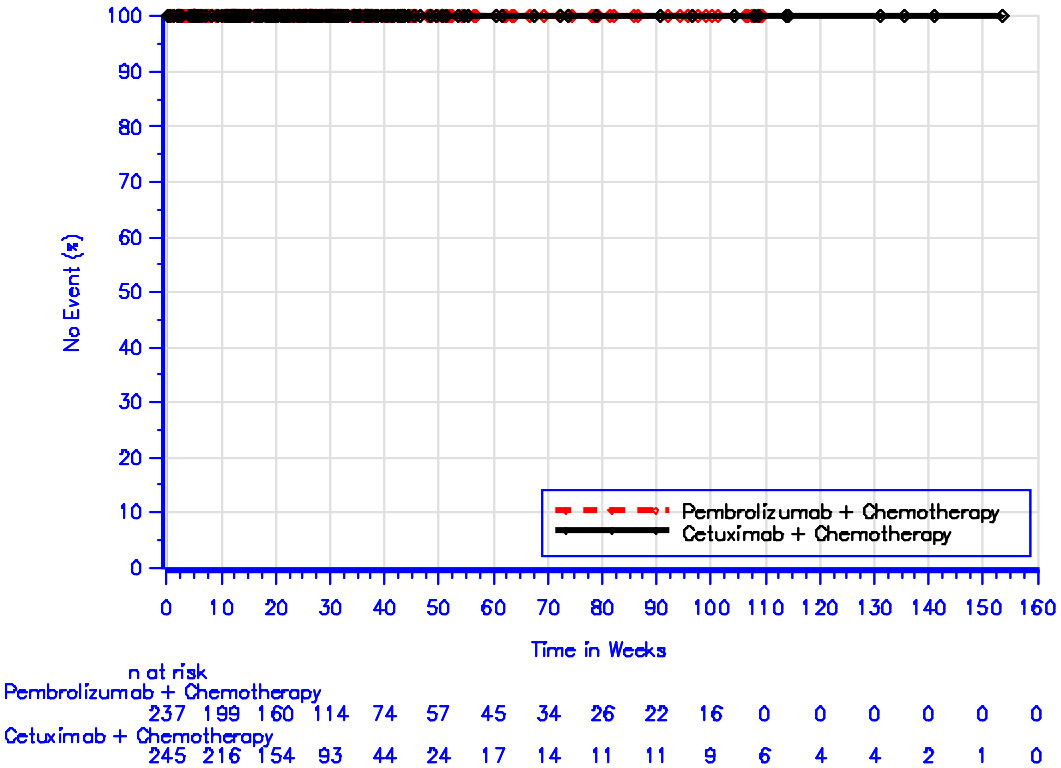
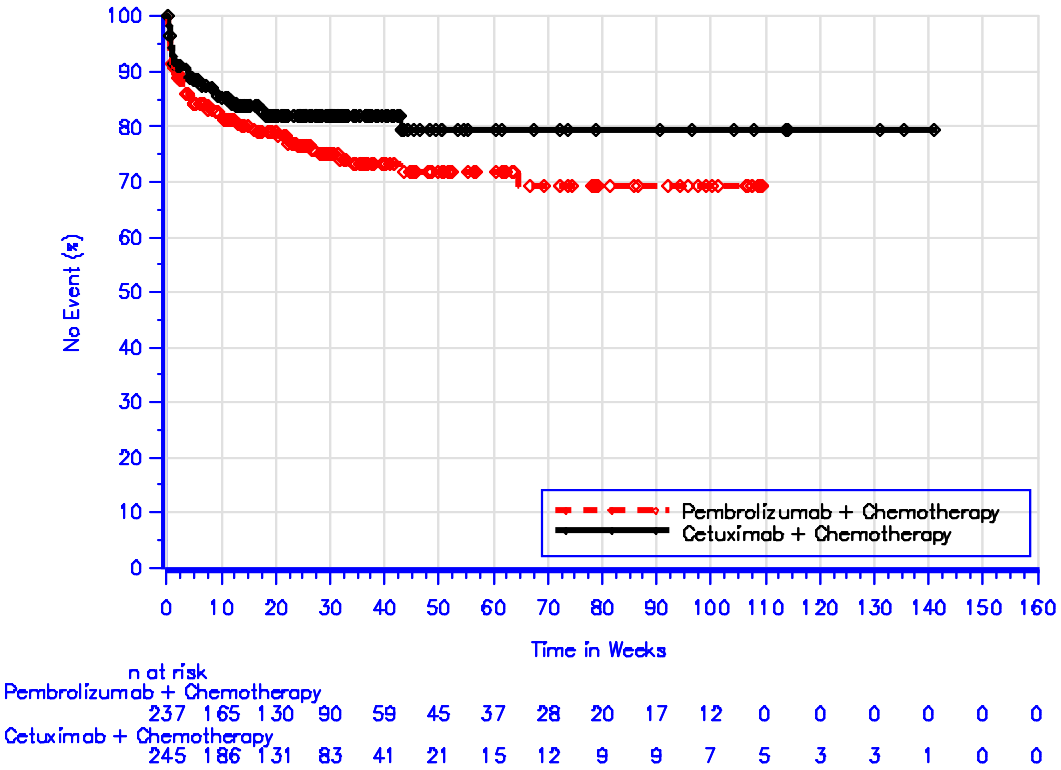
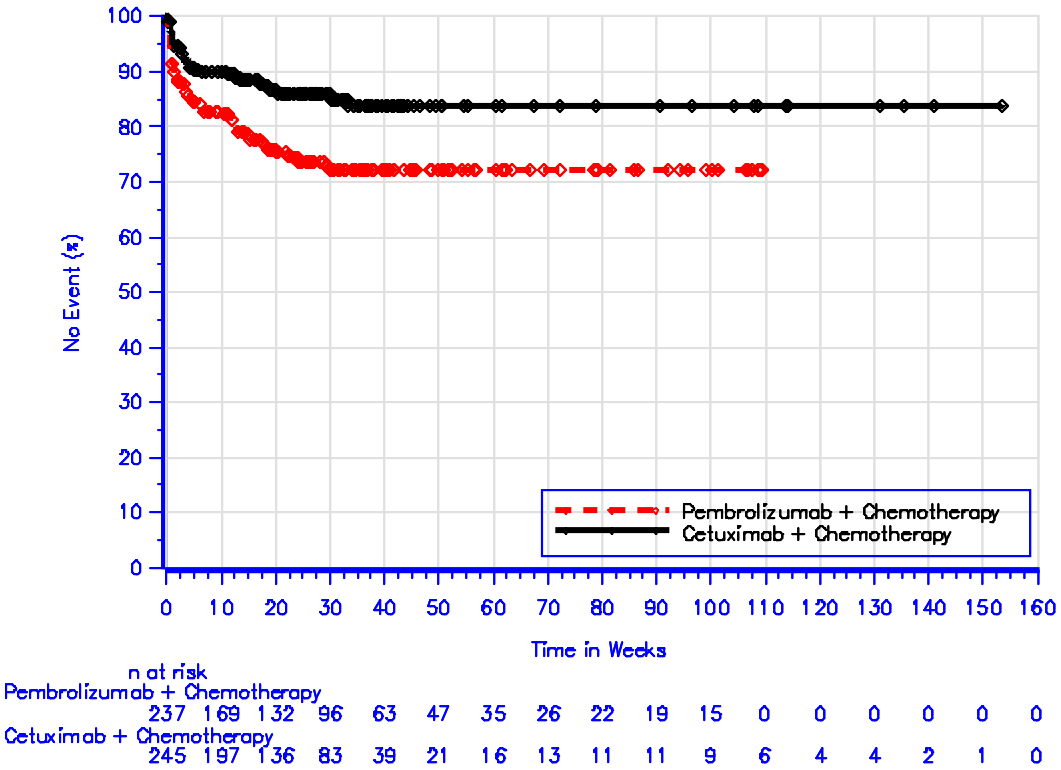


Abbildung 4G-59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

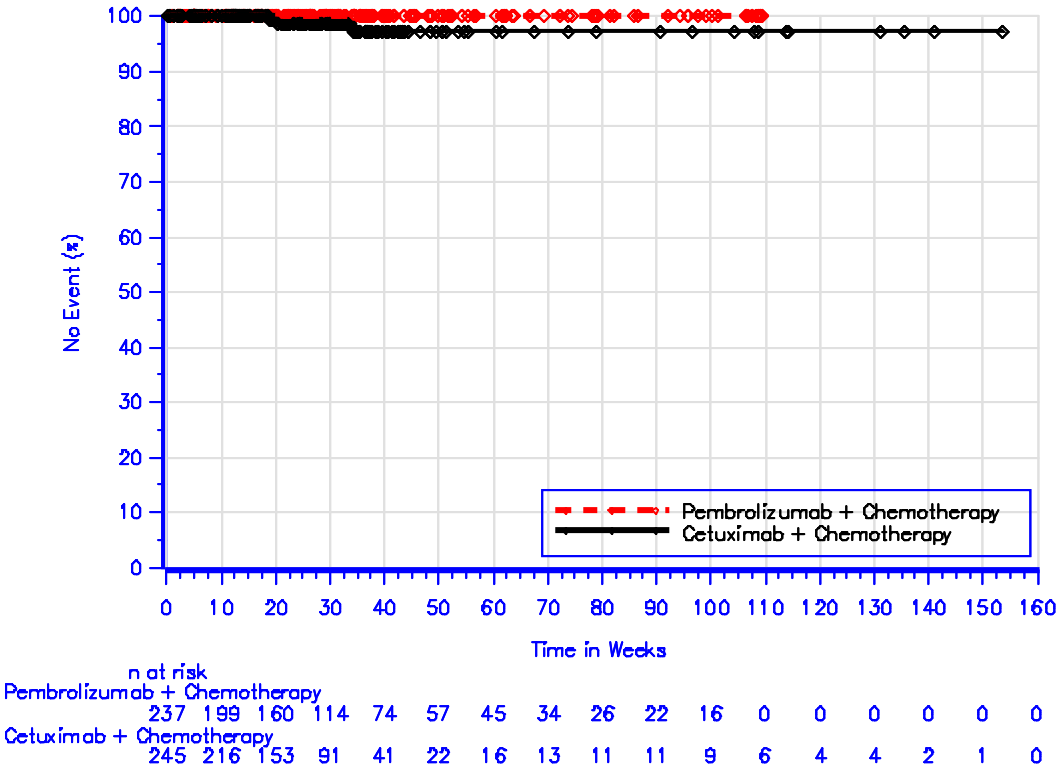


Abbildung 4G-62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

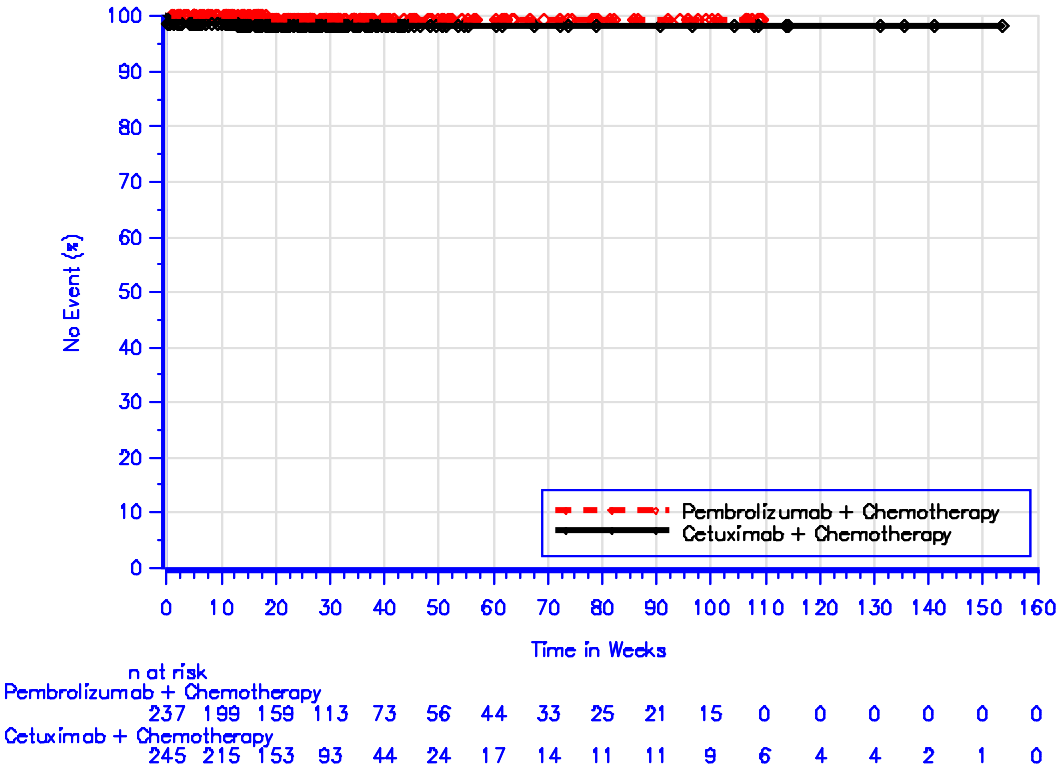
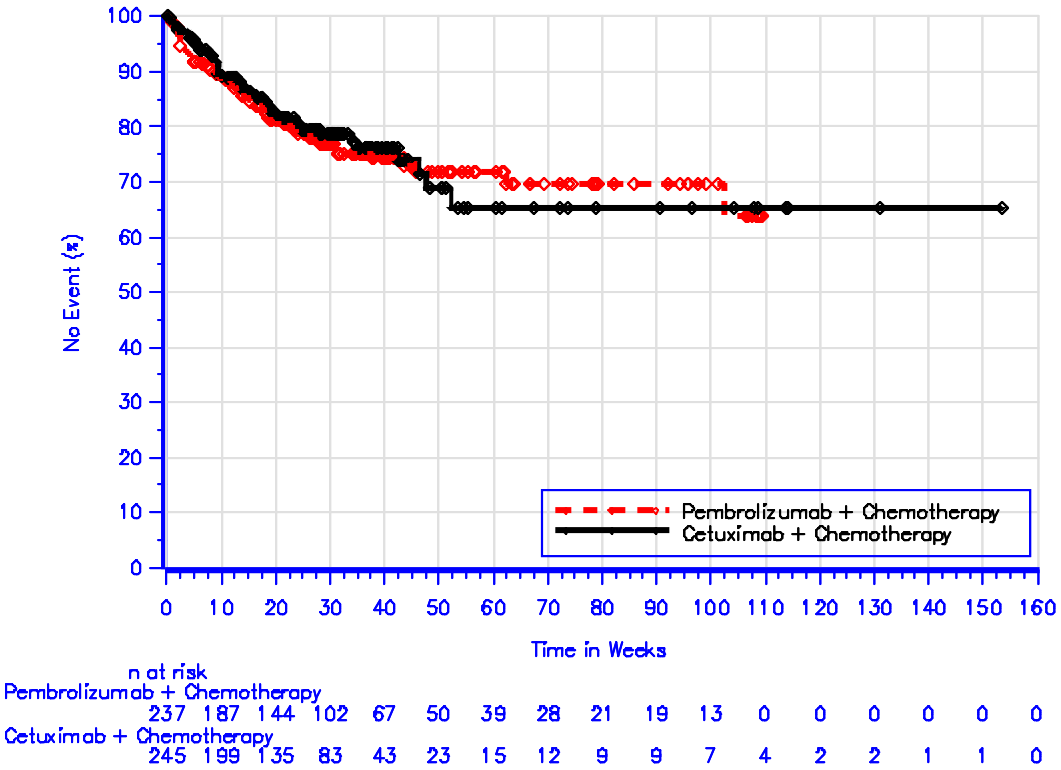


Abbildung 4G-63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

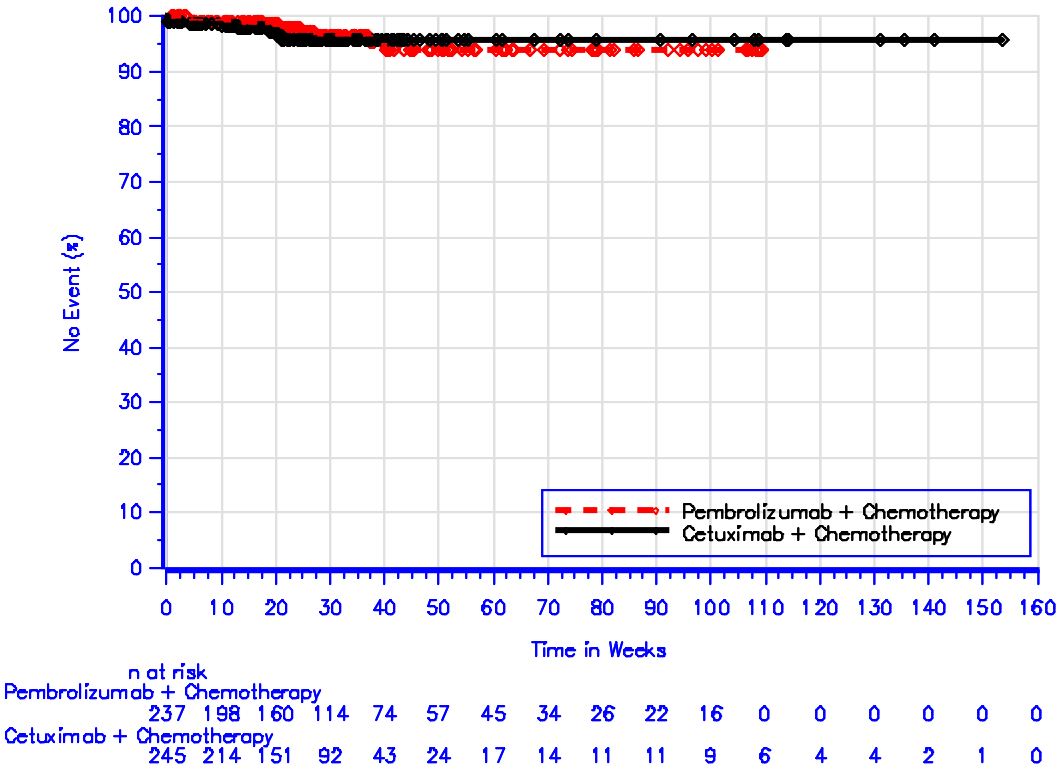
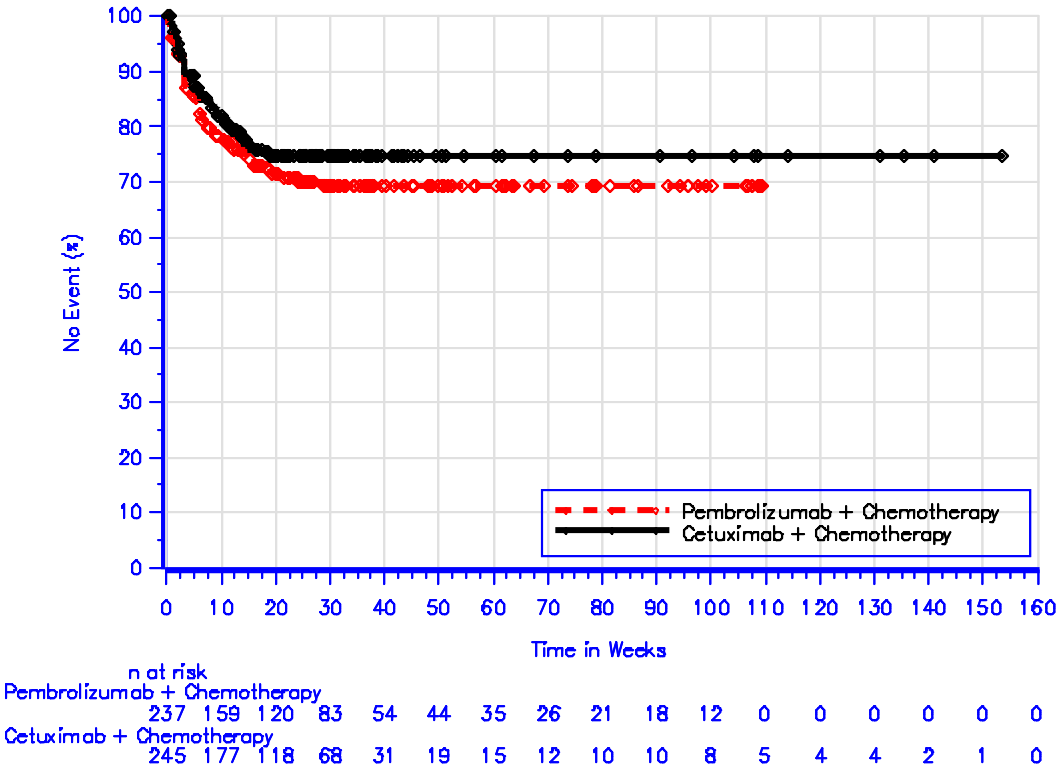
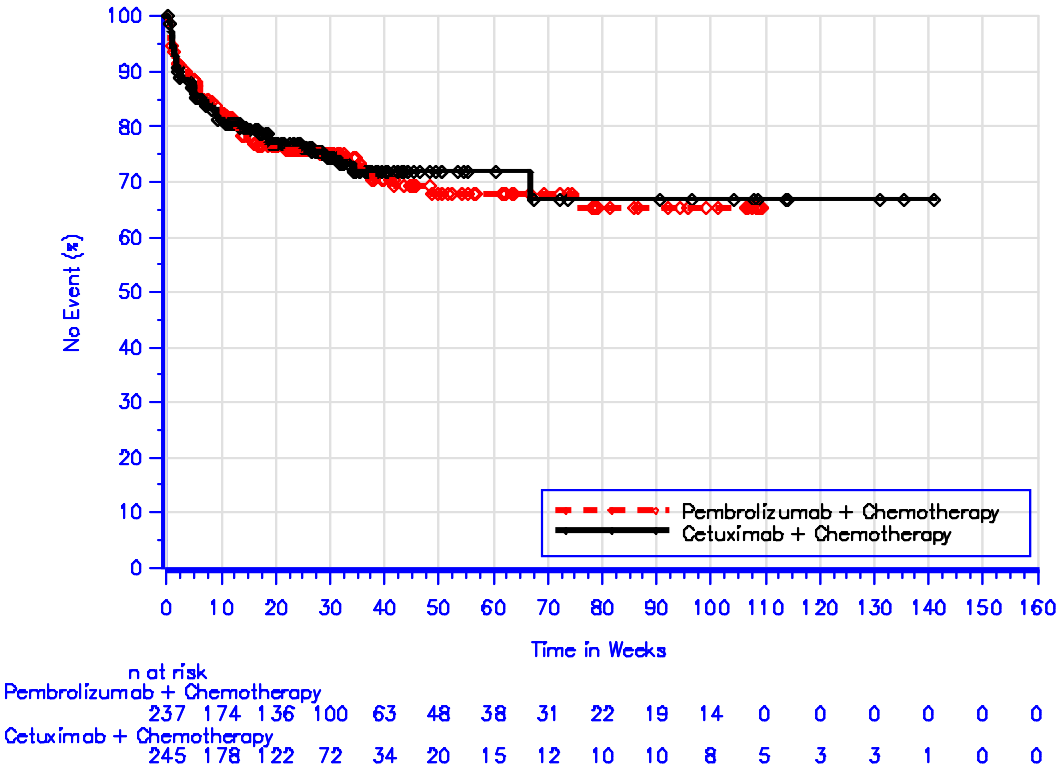


Abbildung 4G-65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

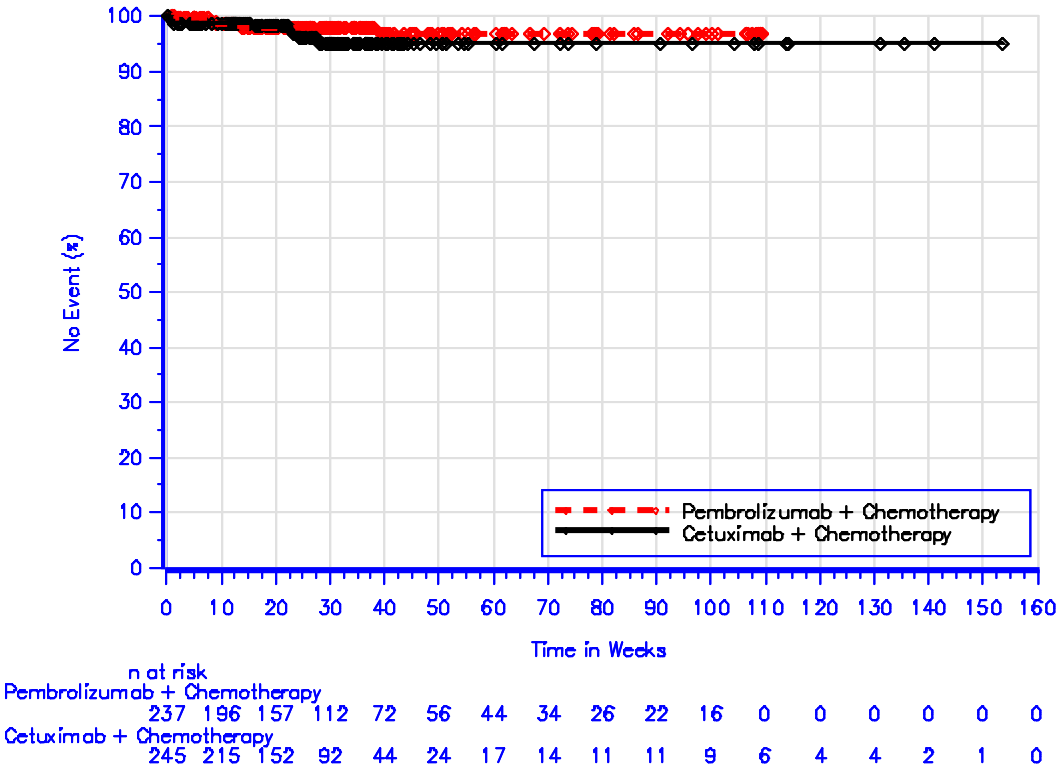


Abbildung 4G-68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

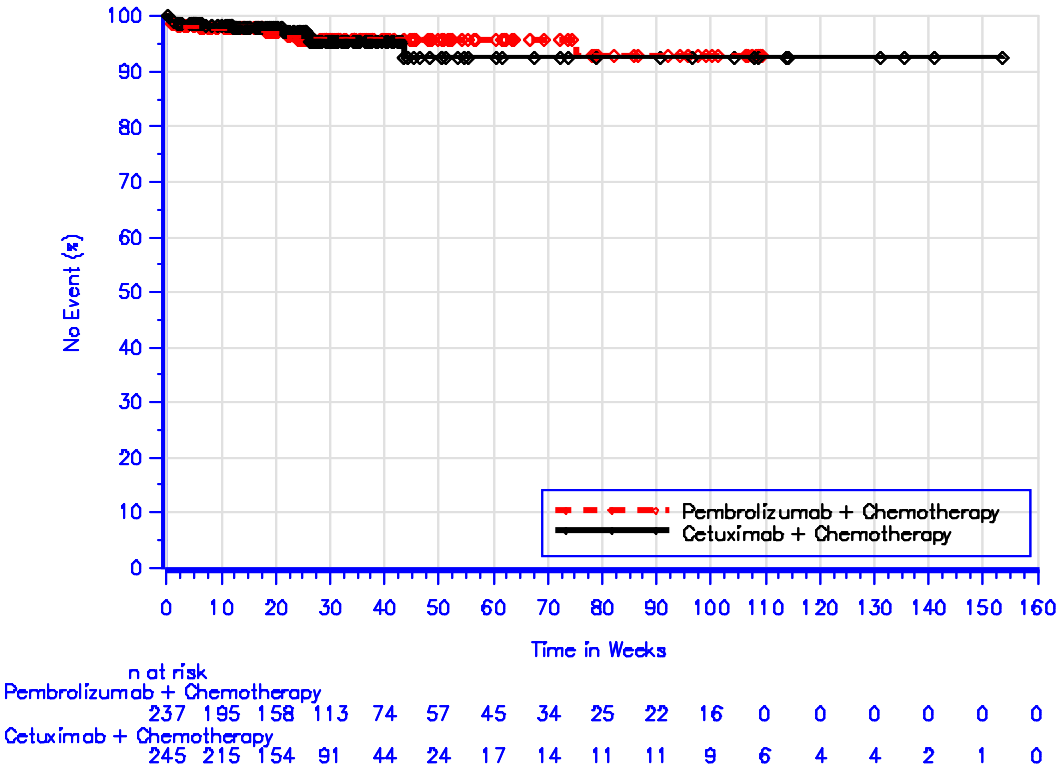


Abbildung 4G-69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

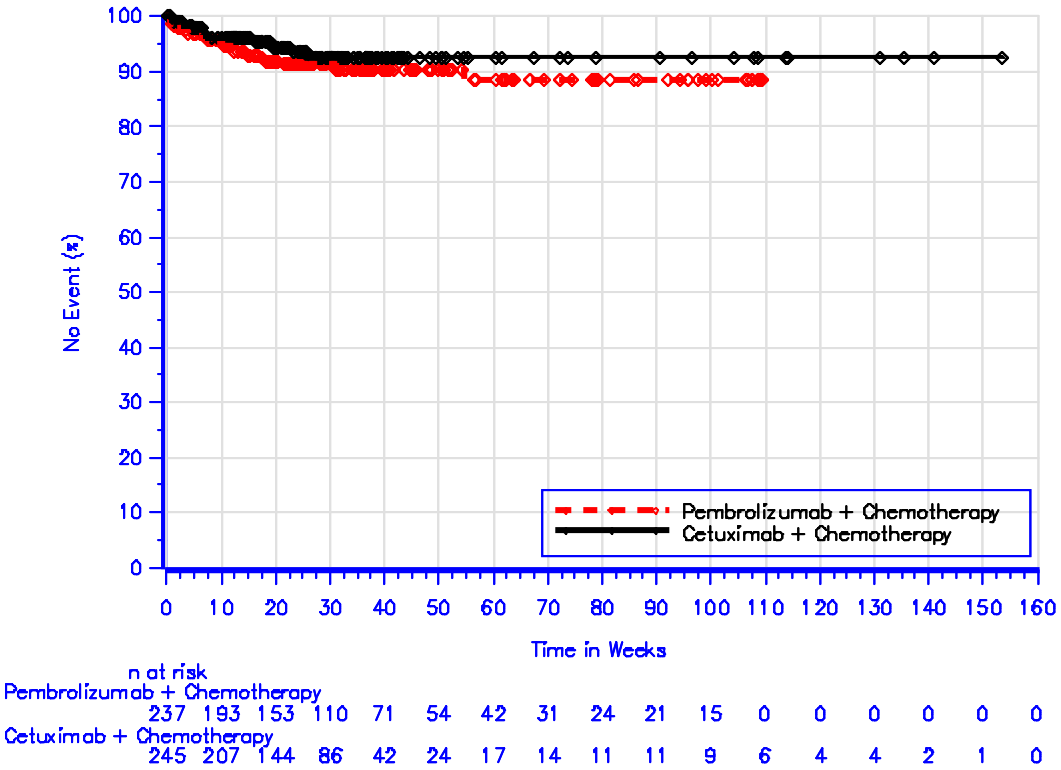


Abbildung 4G-70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

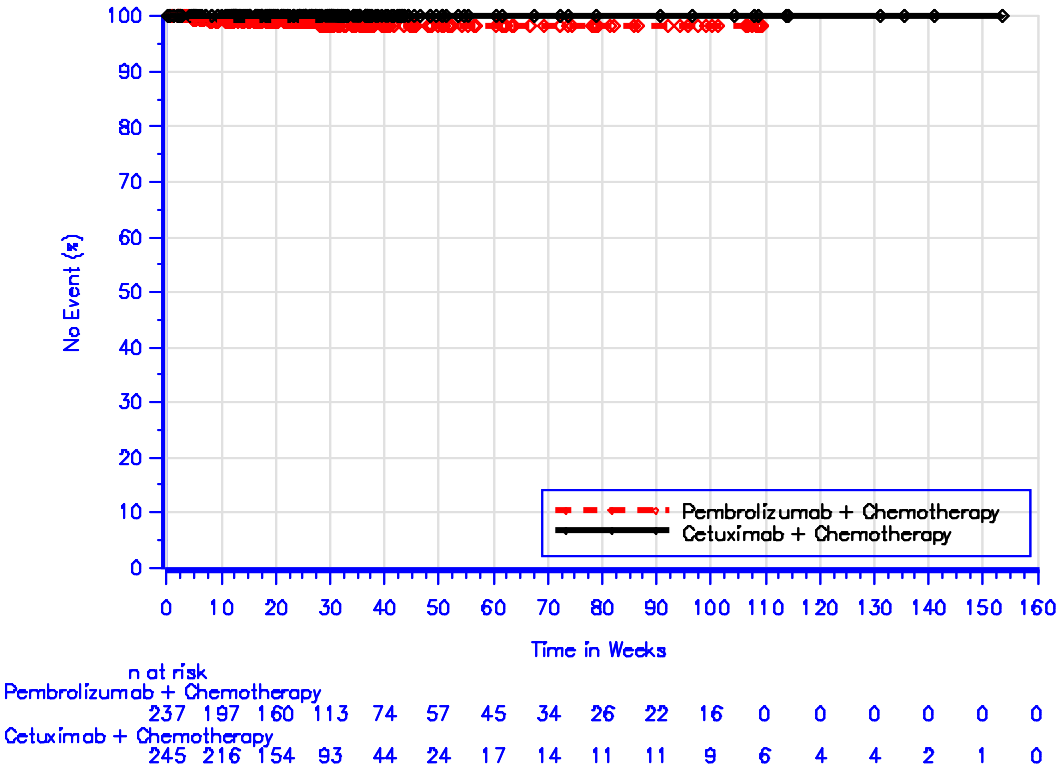


Abbildung 4G-71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Produkt-assoziierte Probleme“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

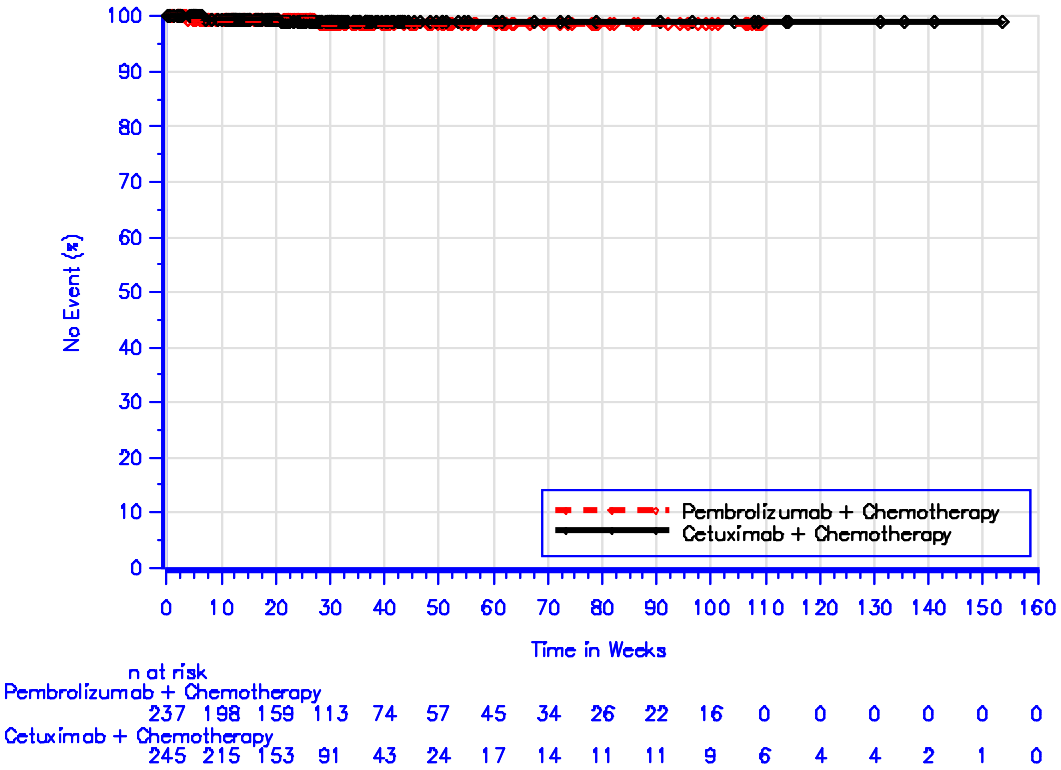


Abbildung 4G-72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

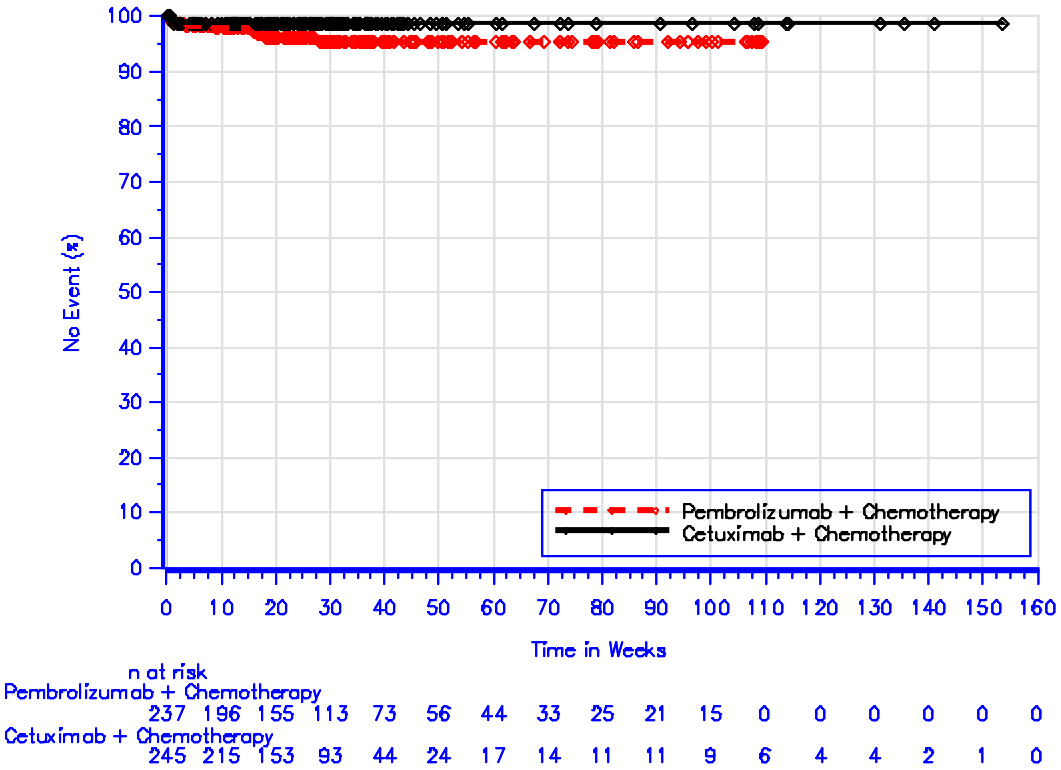


Abbildung 4G-73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

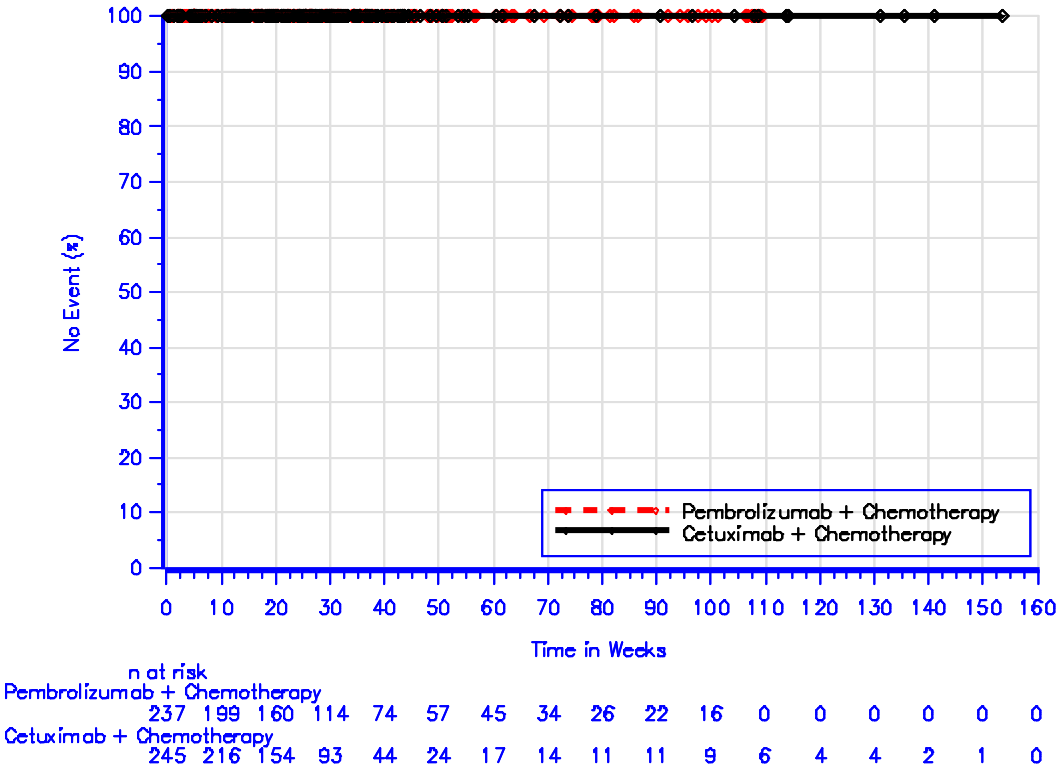


Abbildung 4G-74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

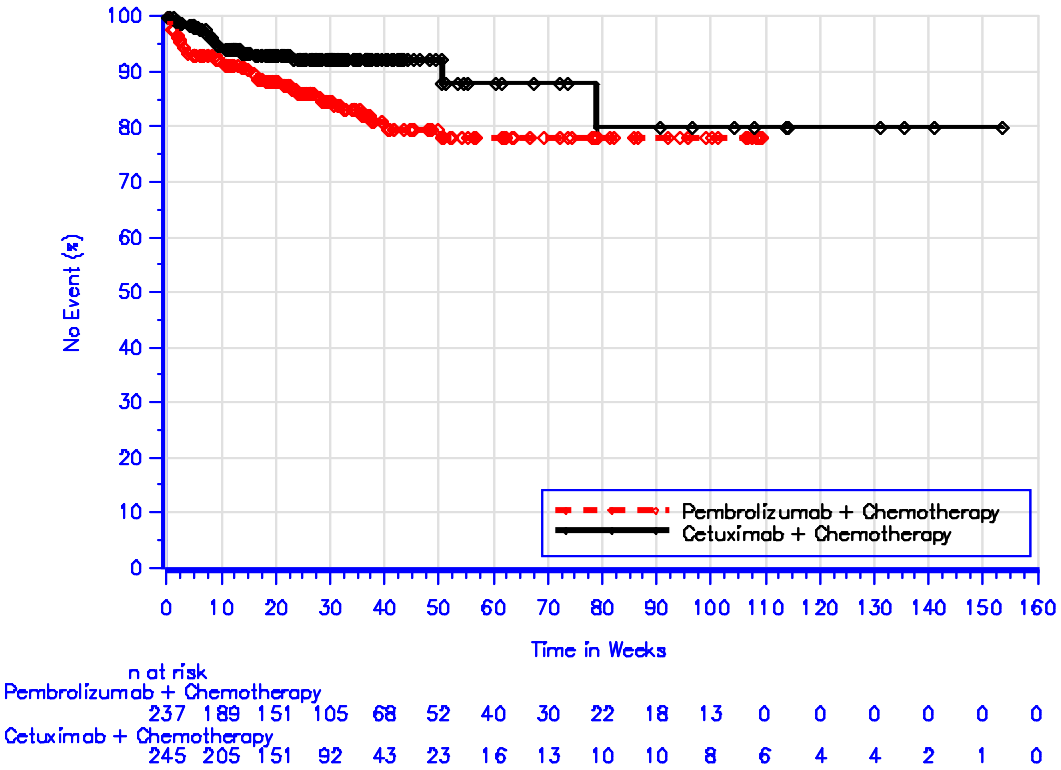


Abbildung 4G-75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

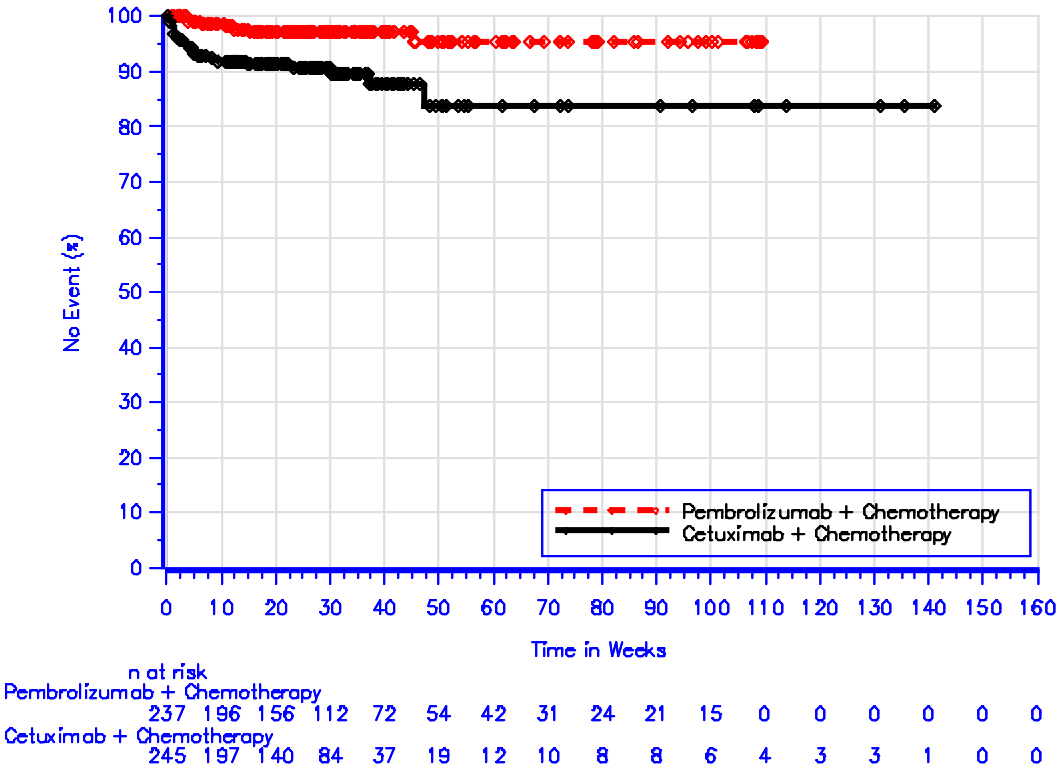


Abbildung 4G-76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

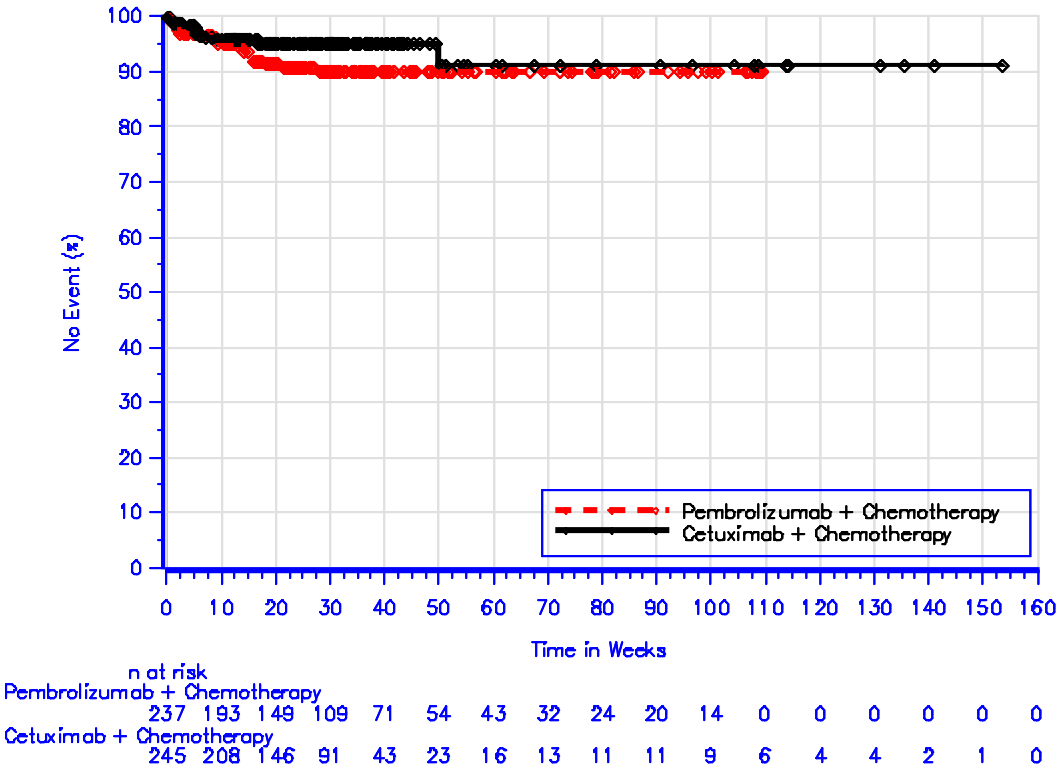


Abbildung 4G-77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

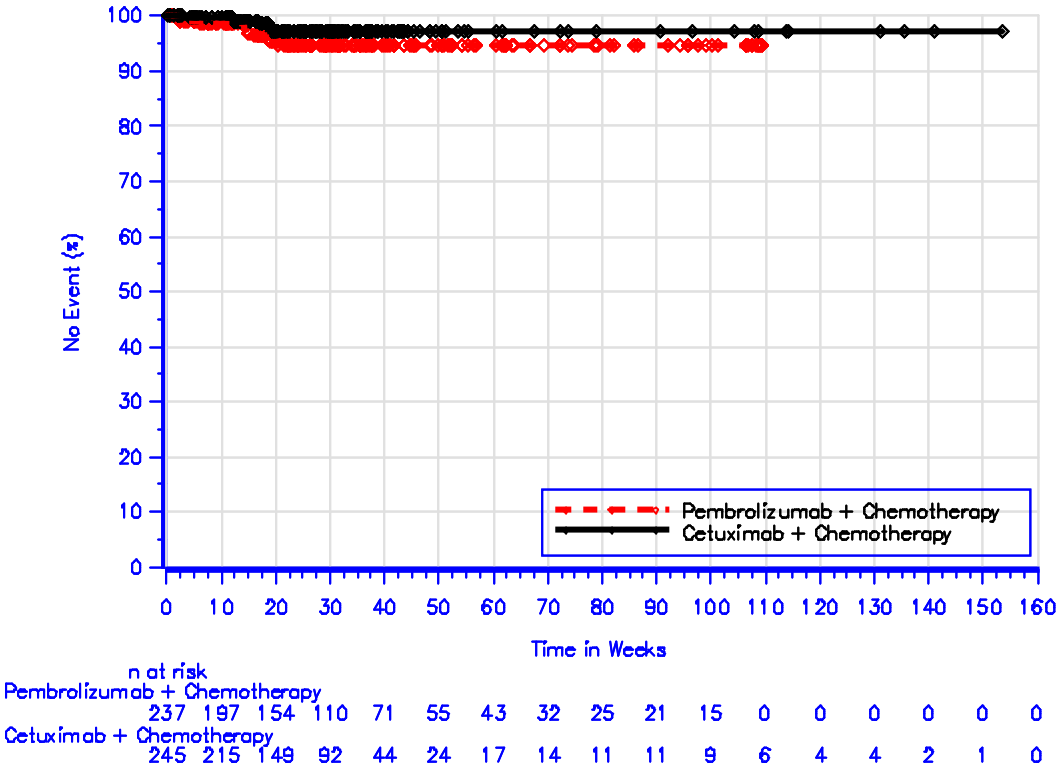
Anhang 4-G4.4.2.4: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)

Tabelle 4G-94: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

Study: KEYNOTE 048[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapy[b]**			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**	
	N[c]	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**
Blood and lymphatic system disorders	237	10 (4.2)	Not reached [-; -]	245	5 (2.0)	Not reached [-; -]	2.05 [0.70; 5.98]	0.191
Cardiac disorders	237	5 (2.1)	Not reached [-; -]	245	3 (1.2)	Not reached [-; -]	1.56 [0.37; 6.62]	0.544
Ear and labyrinth disorders	237	3 (1.3)	Not reached [-; -]	245	6 (2.4)	Not reached [-; -]	0.53 [0.13; 2.12]	0.368
Endocrine disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Eye disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gastrointestinal disorders	237	9 (3.8)	Not reached [-; -]	245	8 (3.3)	Not reached [-; -]	1.12 [0.43; 2.92]	0.814
General disorders and administration site conditions	237	8 (3.4)	Not reached [-; -]	245	8 (3.3)	Not reached [-; -]	1.03 [0.38; 2.73]	0.959
Hepatobiliary disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Immune system disorders	237	1 (0.4)	Not reached [-; -]	245	5 (2.0)	Not reached [-; -]	0.20 [0.02; 1.75]	0.148
Infections and infestations	237	15 (6.3)	Not reached [-; -]	245	12 (4.9)	Not reached [-; -]	1.24 [0.58; 2.66]	0.574
Injury, poisoning and procedural complications	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	6 (2.4)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Investigations	237	6 (2.5)	Not reached [-; -]	245	4 (1.6)	Not reached [-; -]	1.58 [0.44; 5.59]	0.481
Metabolism and nutrition disorders	237	2 (0.8)	Not reached [-; -]	245	3 (1.2)	Not reached [-; -]	0.68 [0.11; 4.05]	0.668
Musculoskeletal and connective tissue disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	1 (0.4)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	237	1 (0.4)	Not reached [-; -]	245	2 (0.8)	Not reached [-; -]	0.52 [0.05; 5.74]	0.594
Nervous system disorders	237	8 (3.4)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Product issues	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatric disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Renal and urinary disorders	237	5 (2.1)	Not reached [-; -]	245	5 (2.0)	Not reached [-; -]	1.03 [0.30; 3.57]	0.960
Reproductive system and breast disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	237	12 (5.1)	Not reached [-; -]	245	9 (3.7)	Not reached [-; -]	1.22 [0.51; 2.90]	0.658
Skin and subcutaneous tissue disorders	237	0 (0.0)	Not reached [-; -]	245	9 (3.7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Vascular disorders	237	2 (0.8)	Not reached [-; -]	245	3 (1.2)	Not reached [-; -]	0.70 [0.12; 4.20]	0.697

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; n.a. : not applicable (when estimation not possible).



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

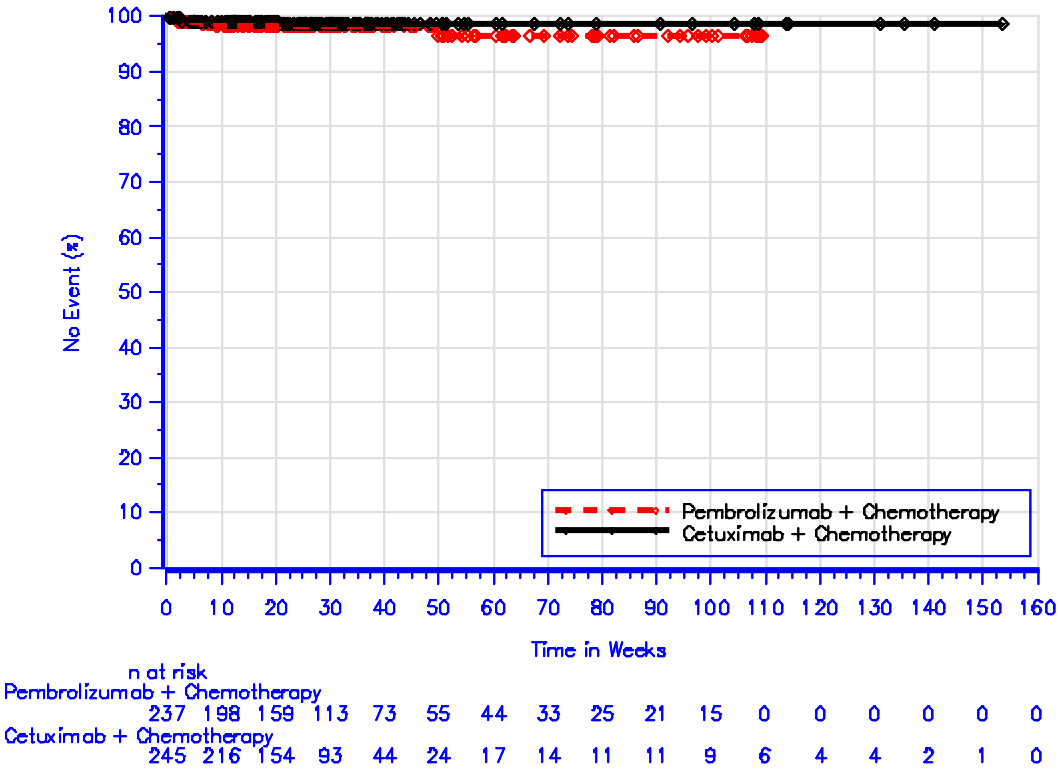


Abbildung 4G-79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

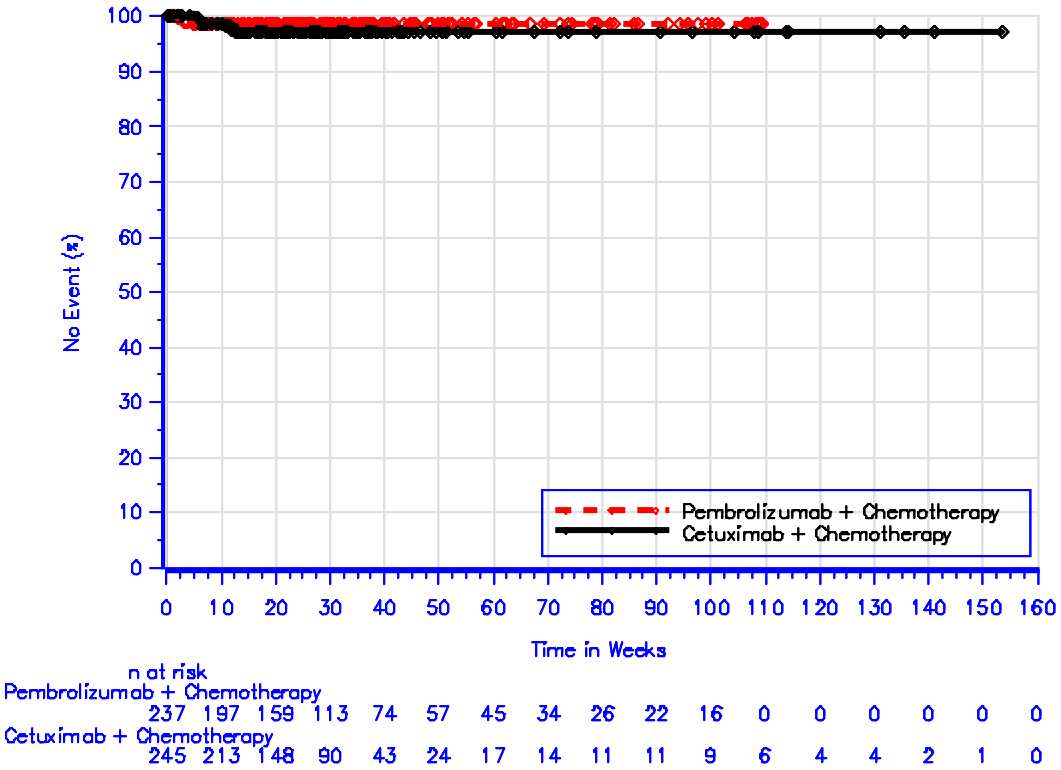


Abbildung 4G-80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

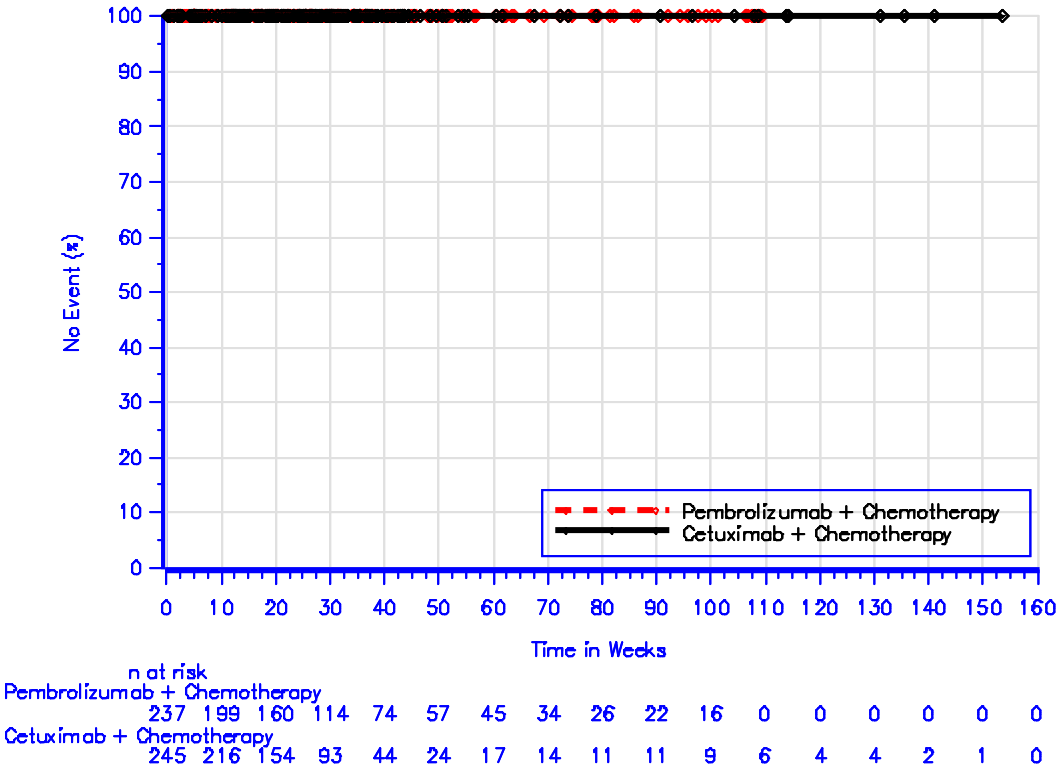


Abbildung 4G-81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

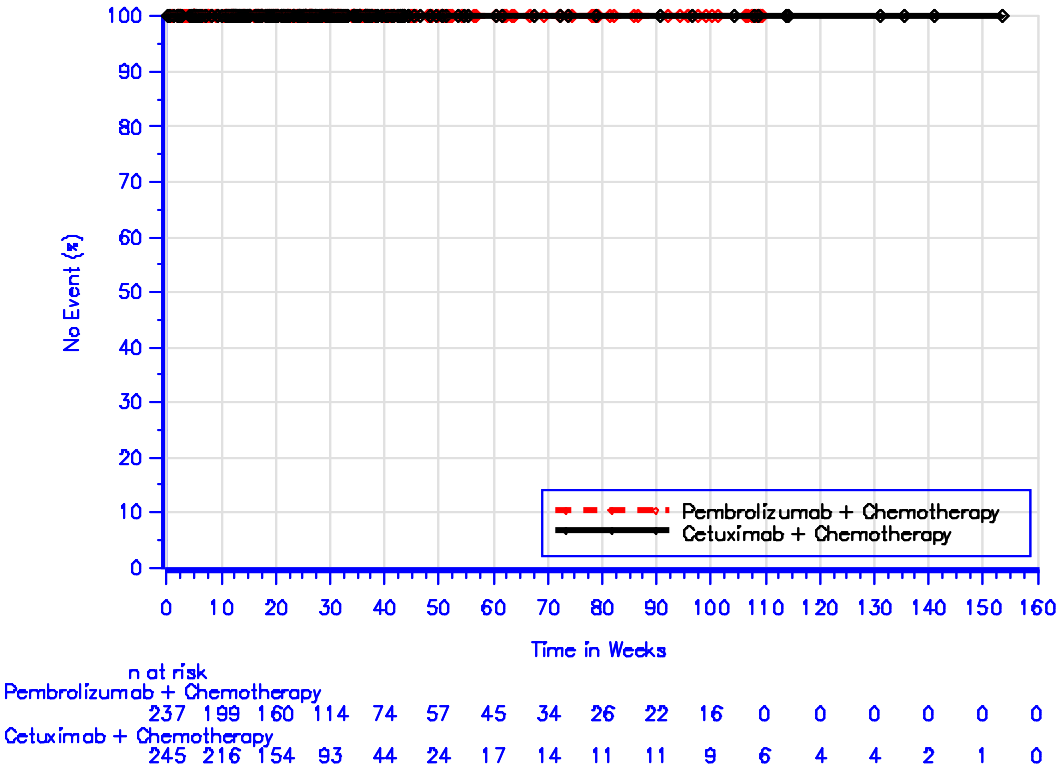
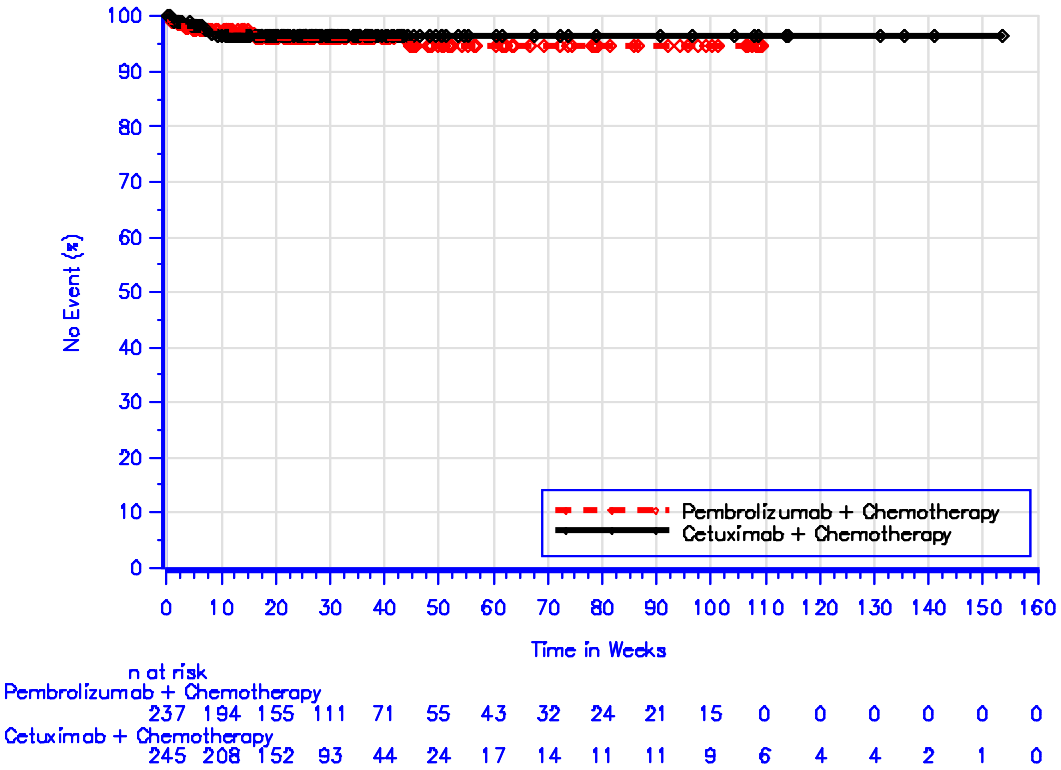


Abbildung 4G-82: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

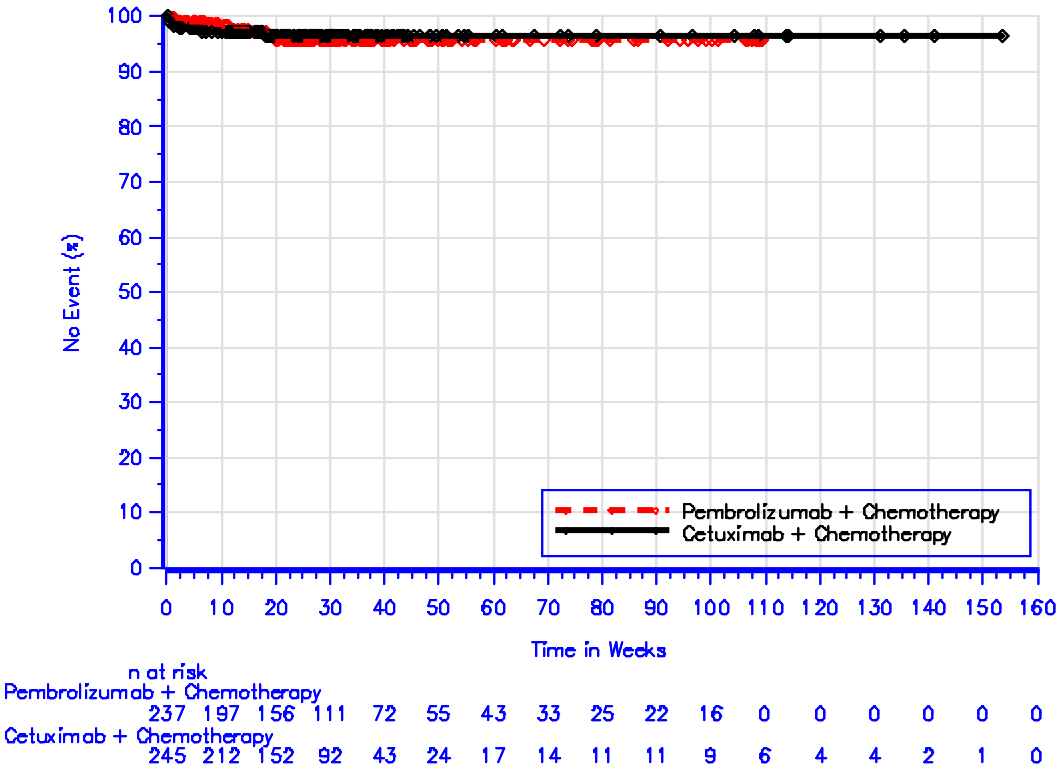


Abbildung 4G-84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

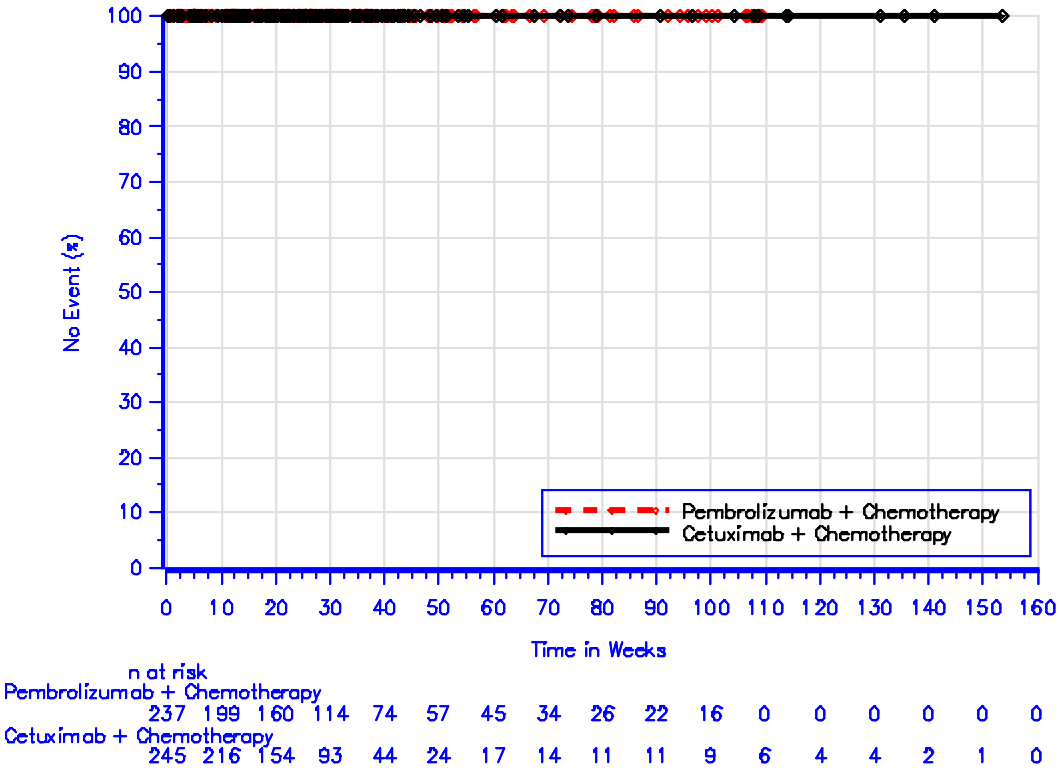


Abbildung 4G-85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

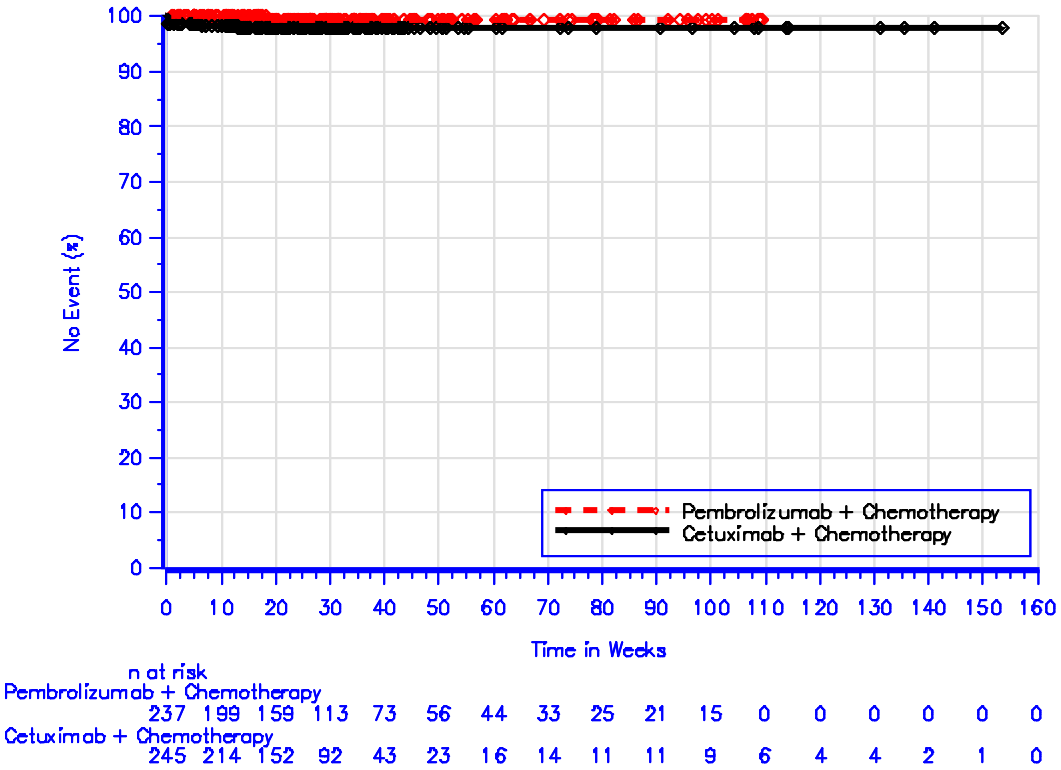


Abbildung 4G-86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

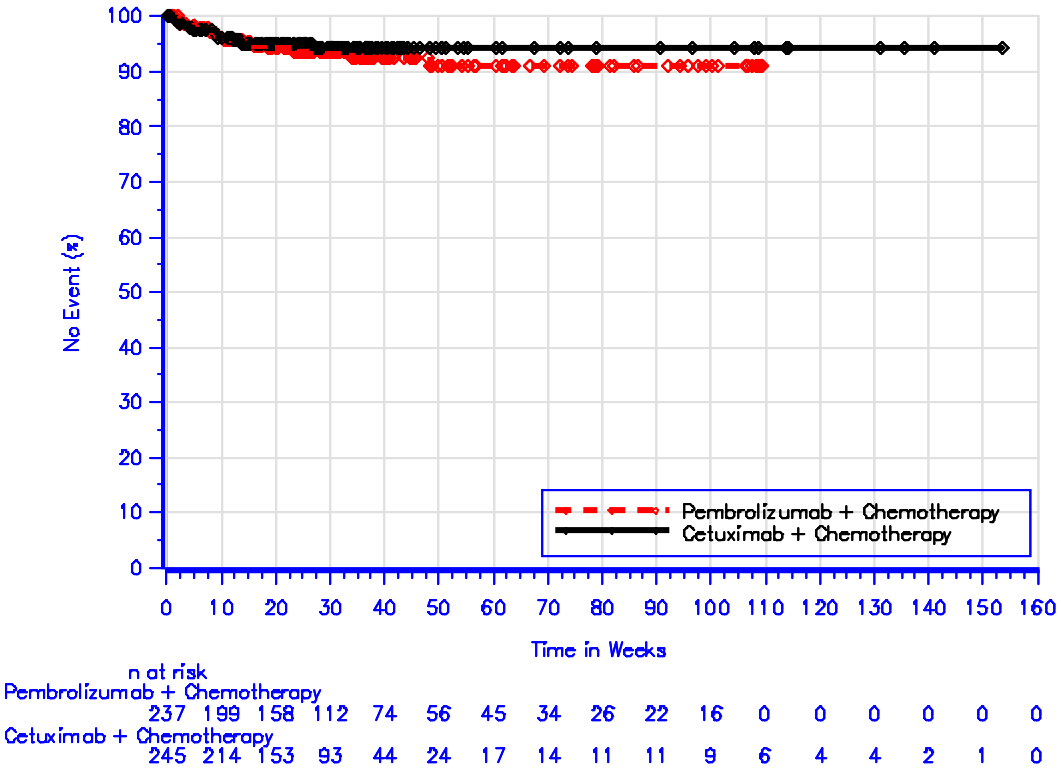


Abbildung 4G-87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

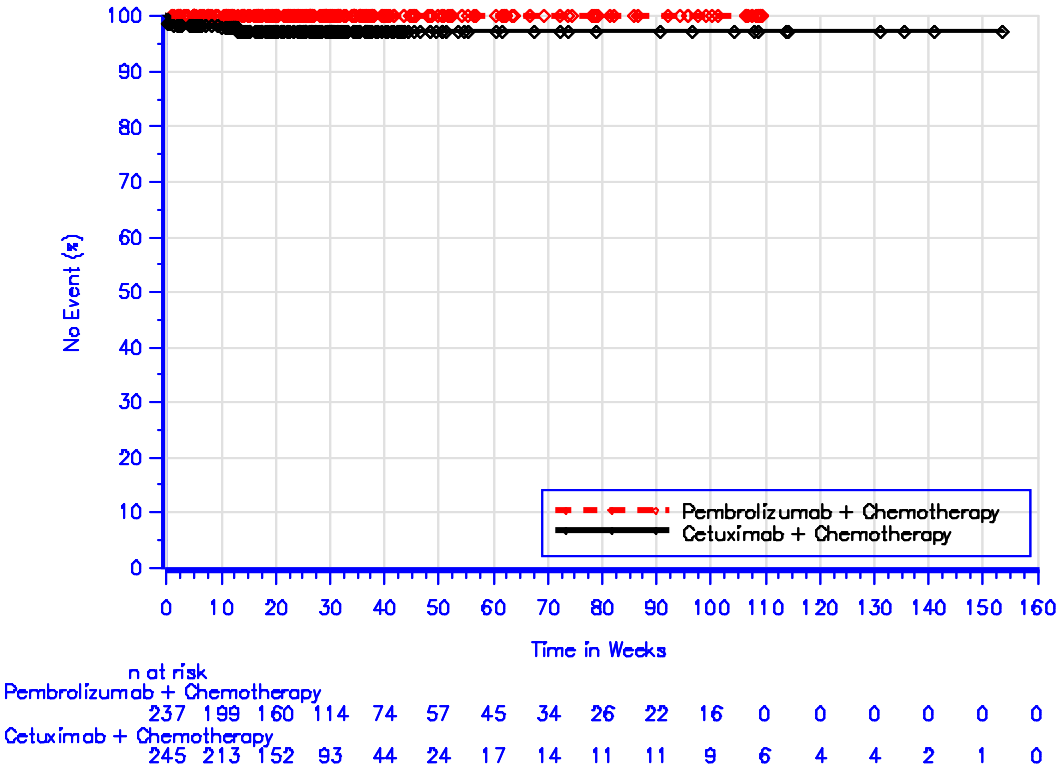


Abbildung 4G-88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

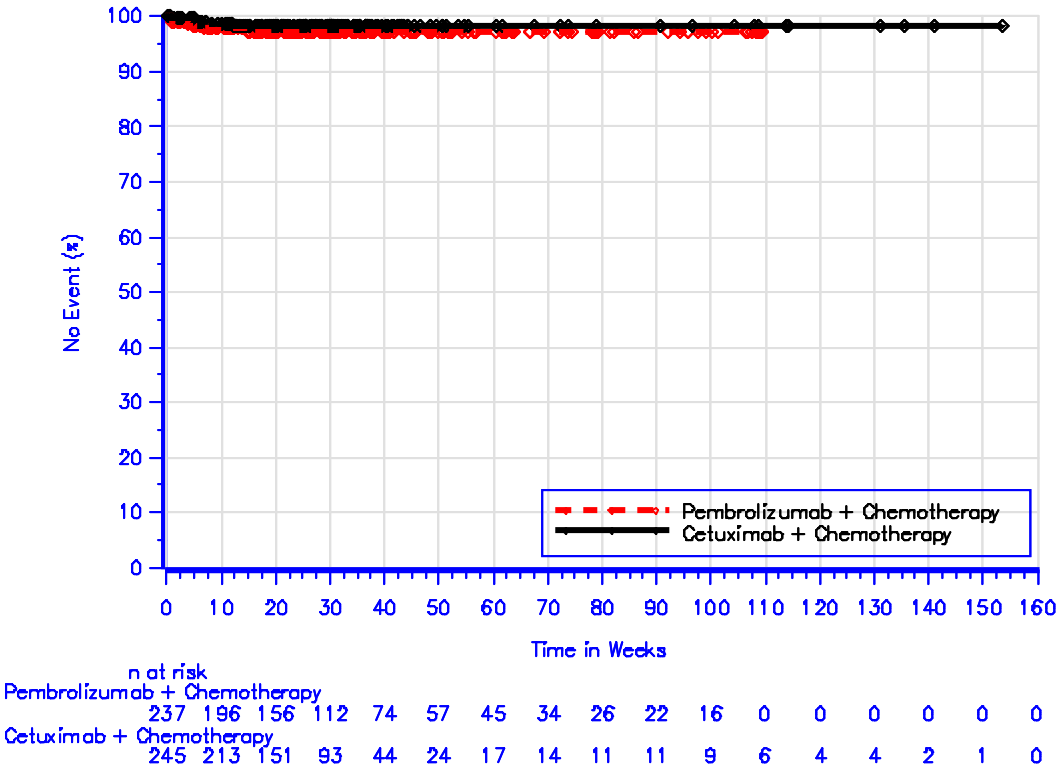


Abbildung 4G-89: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

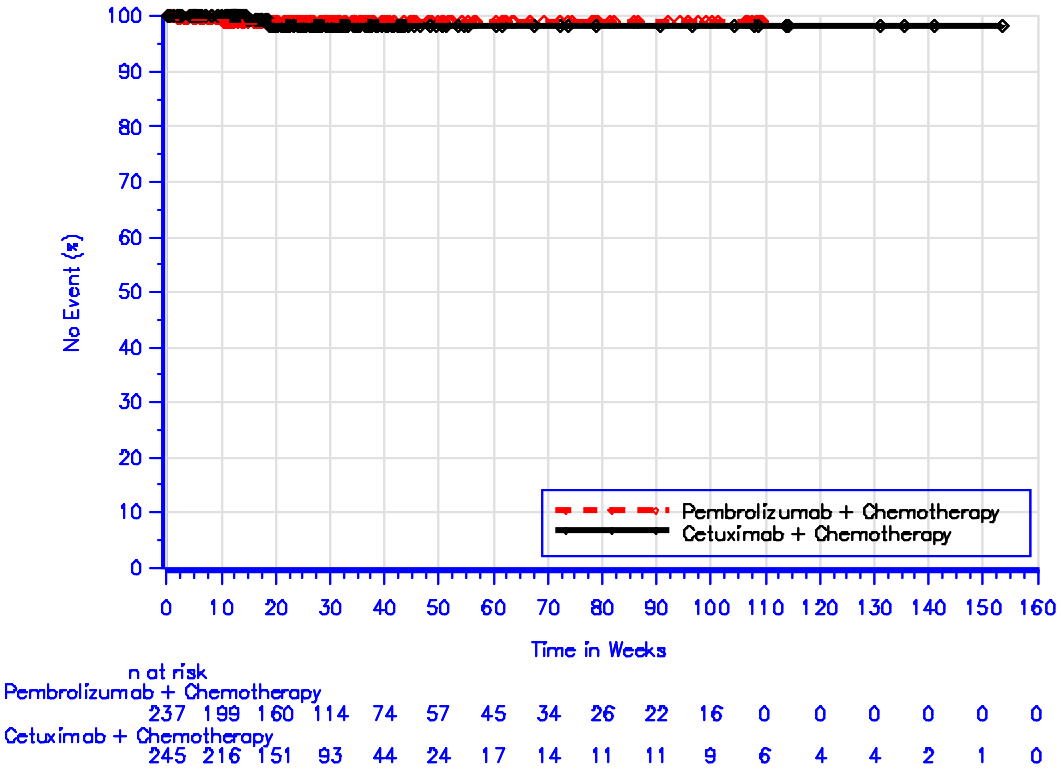


Abbildung 4G-90: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

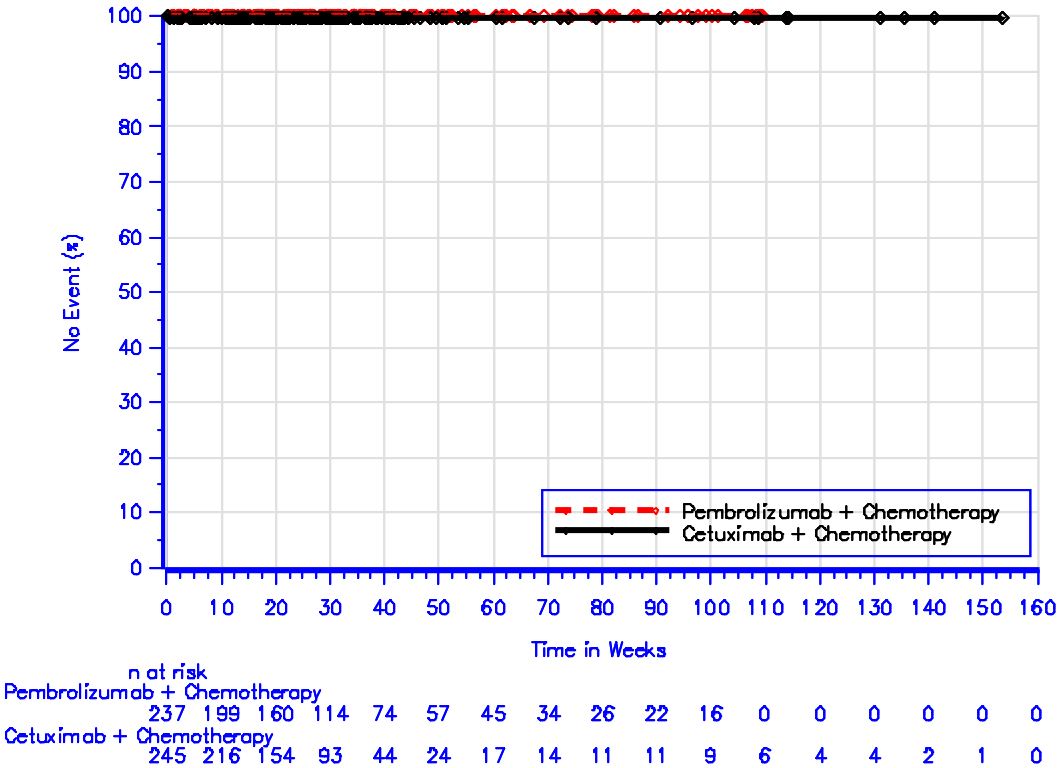


Abbildung 4G-91: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

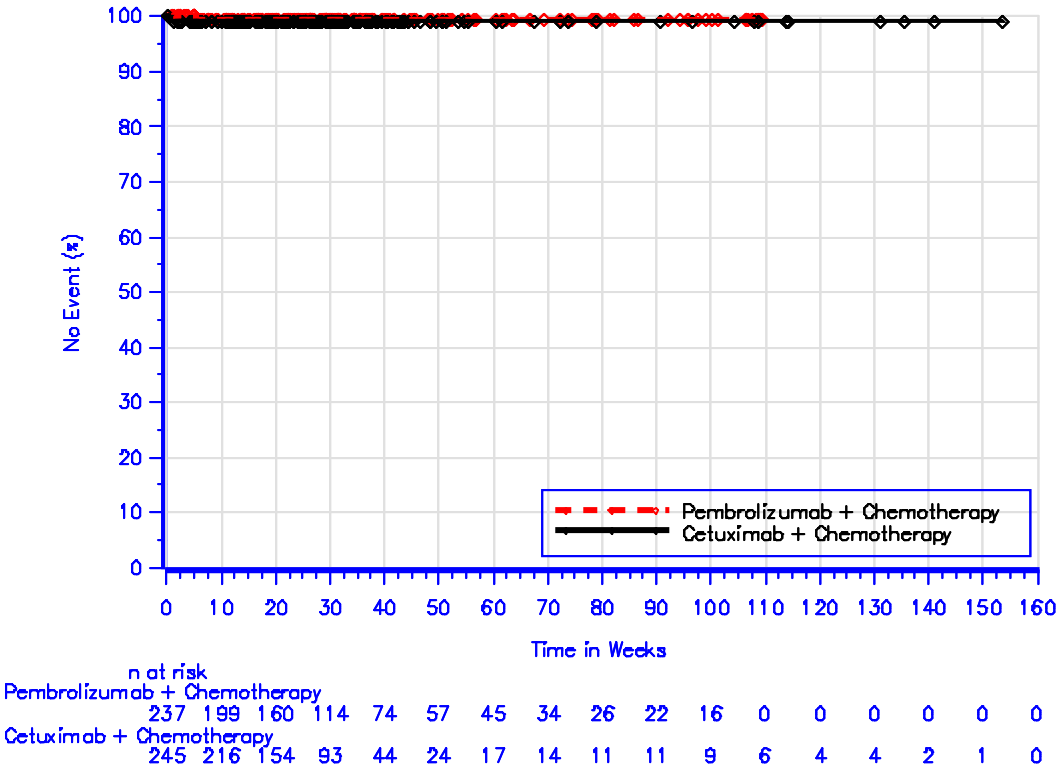


Abbildung 4G-92: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

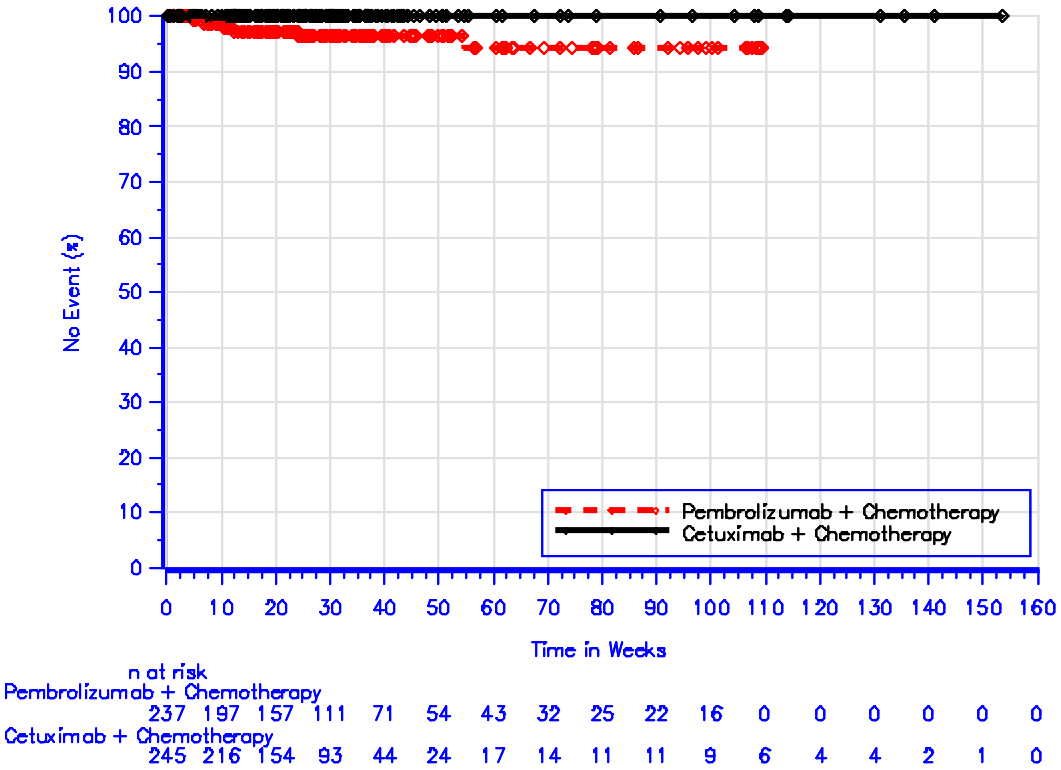


Abbildung 4G-93: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

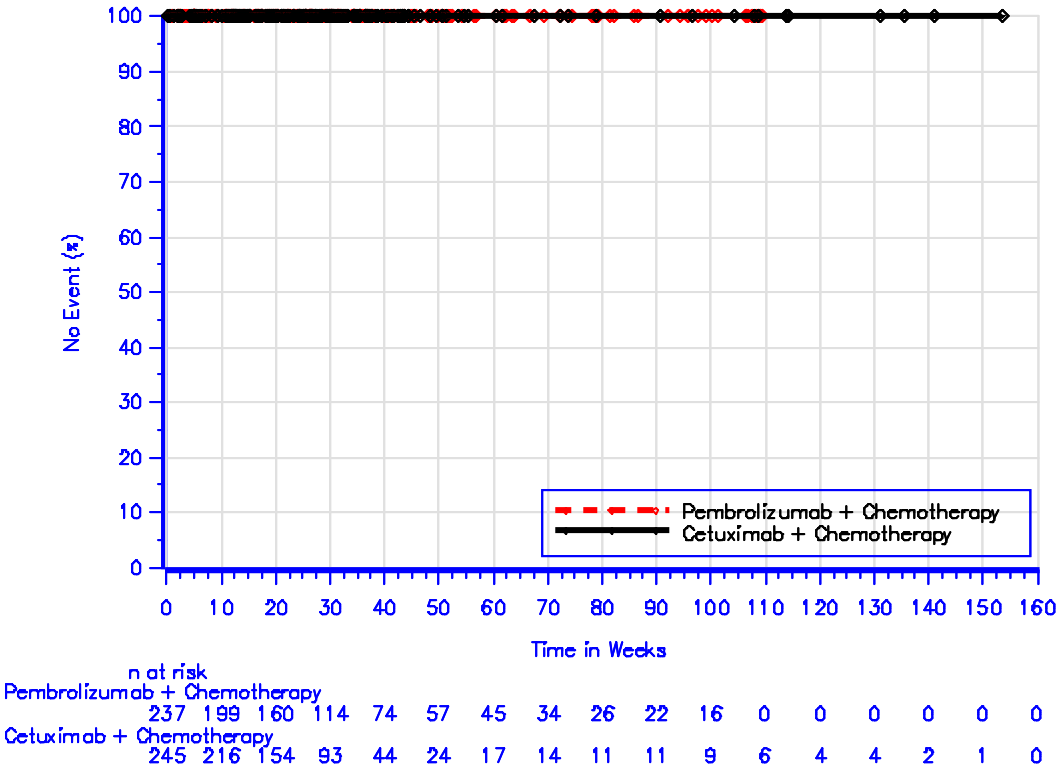


Abbildung 4G-94: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Produkt-assoziierte Probleme“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

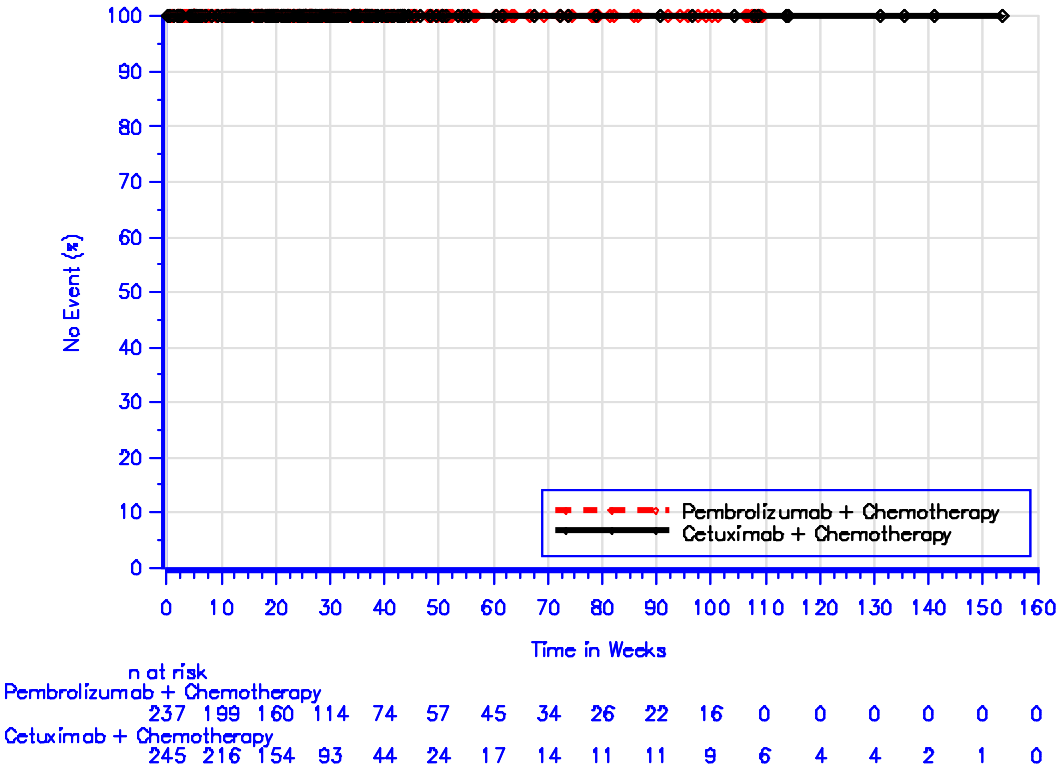


Abbildung 4G-95: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

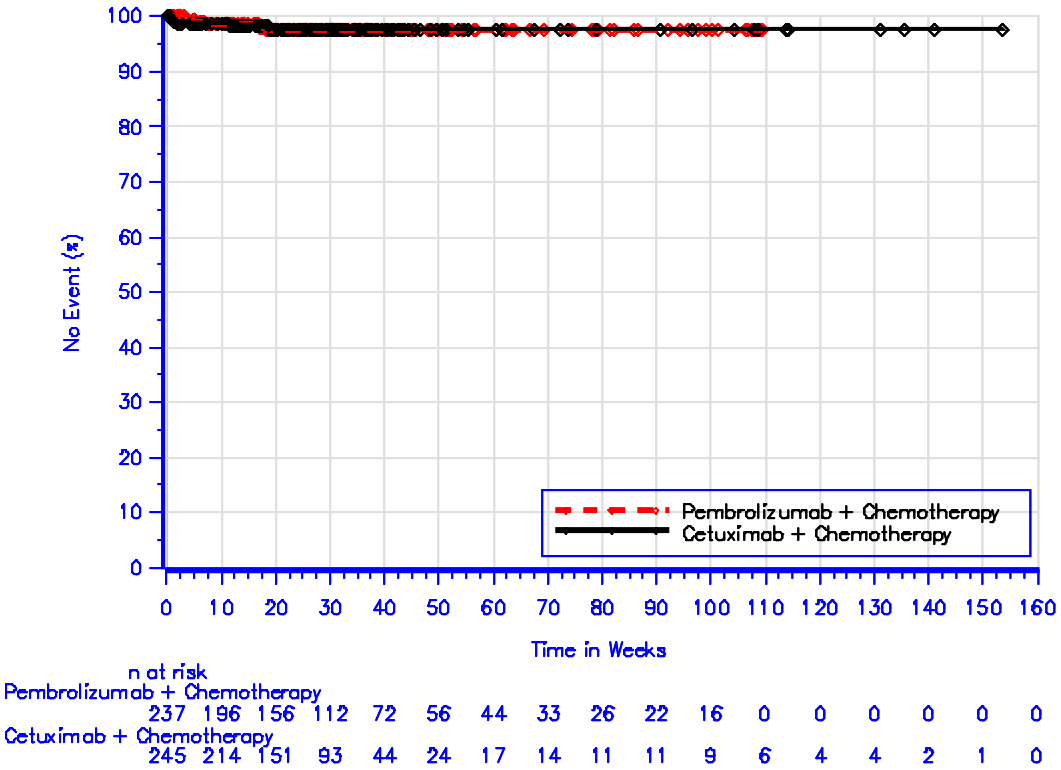


Abbildung 4G-96: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

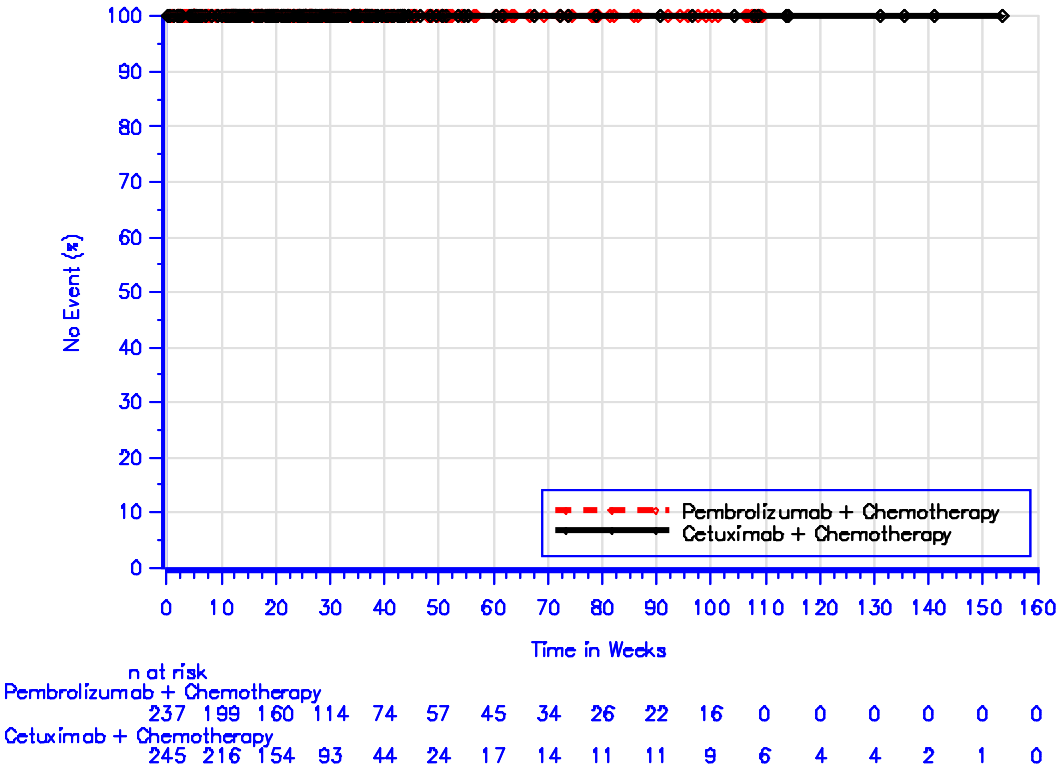


Abbildung 4G-97: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

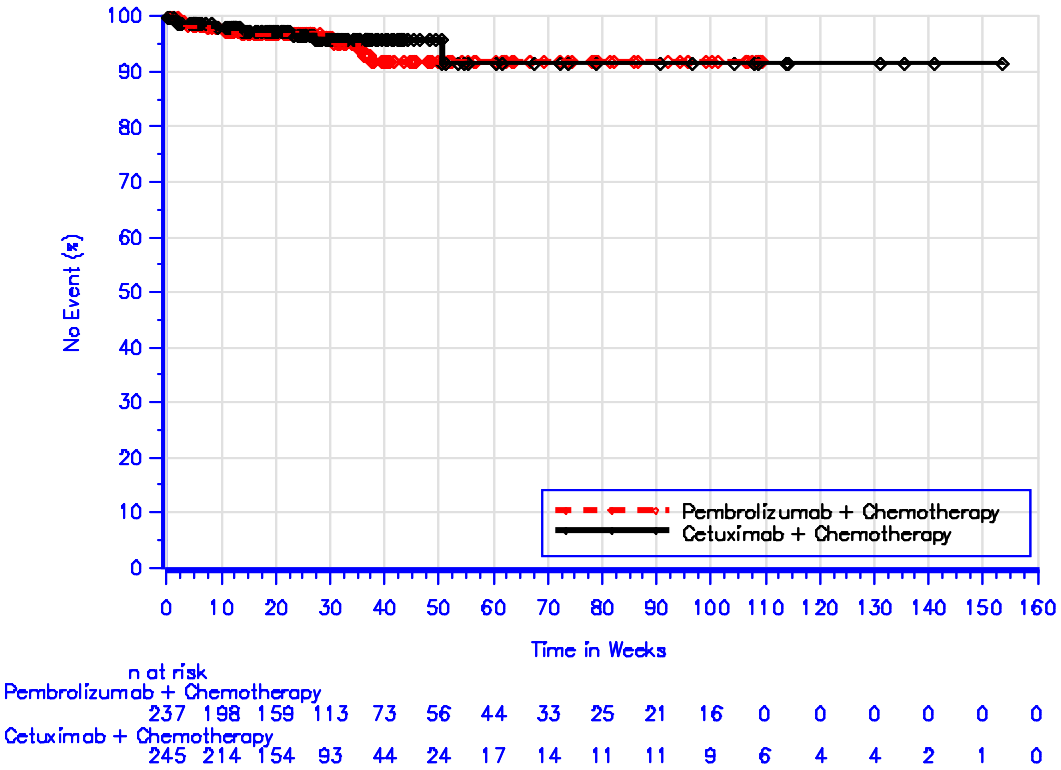


Abbildung 4G-98: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

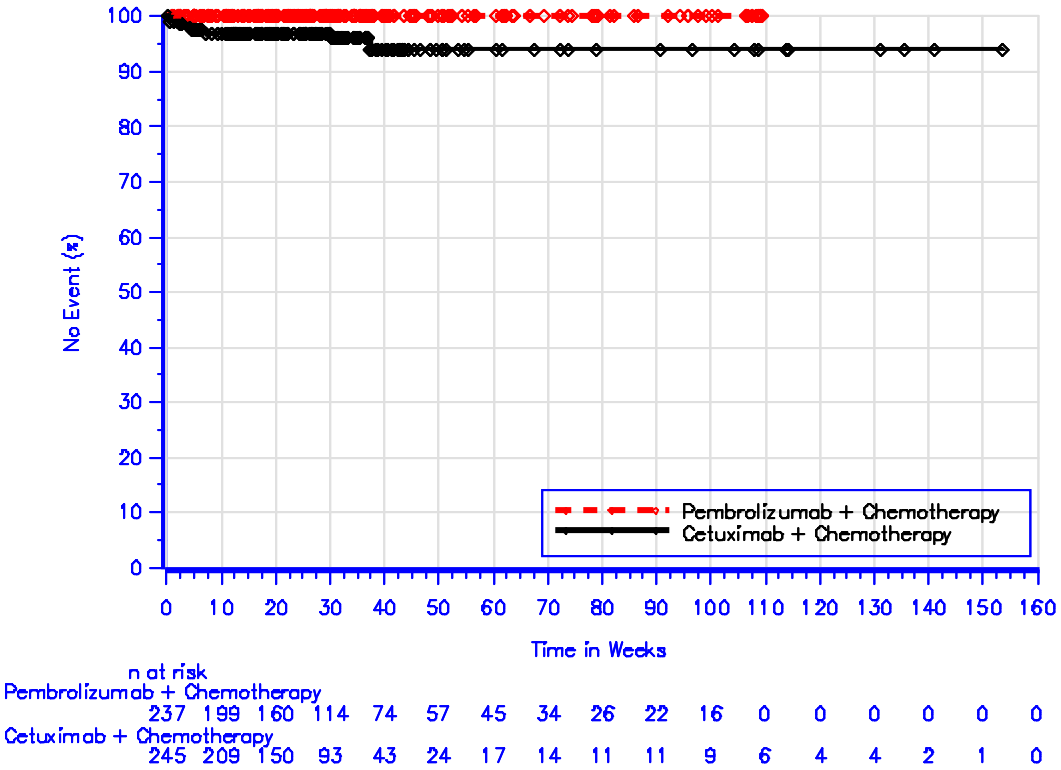


Abbildung 4G-99: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

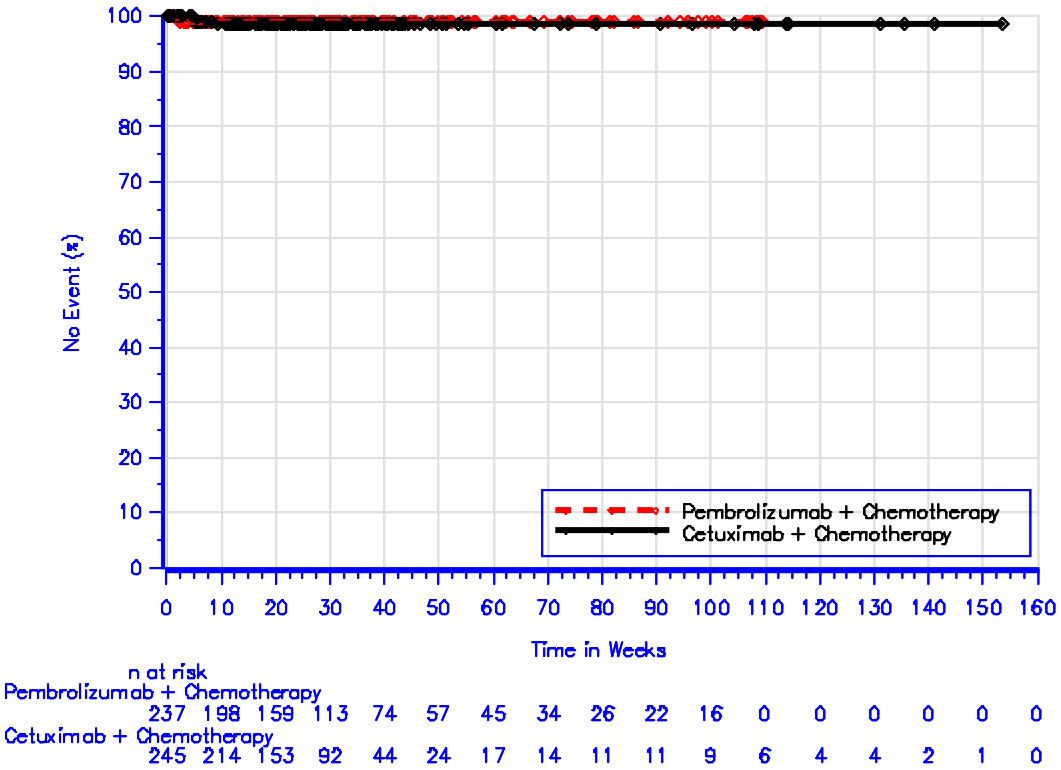


Abbildung 4G-100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

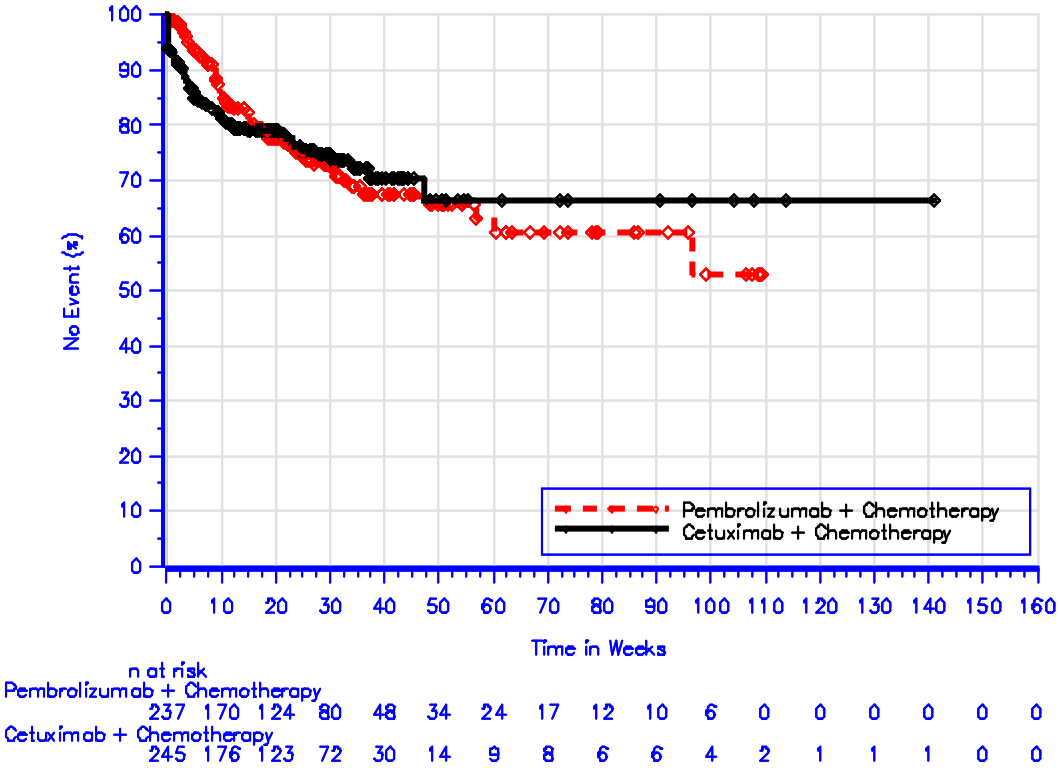
Anhang 4-G4.4.3: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT (13. Juni 2018)

Tabelle 4G-95: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (13. Juni 2018)

	Pembrolizumab + Chemotherapy[b]			**Cetuximab + Chemotherapy[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapy[b] vs. Cetuximab + Chemotherapy[b]**	
Study: KEYNOTE 048[a]	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**N[c]**	**Patients with Event n (%)**	**Median Time[d] in Weeks [95 %-CI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-CI]**	**p-Value[e,f]**
AEOSI	237	61 (25.7)	Not reached [60.1; -]	245	59 (24.1)	Not reached [-; -]	0.98 [0.68; 1.40]	0.913
Serious AEOSI	237	11 (4.6)	Not reached [-; -]	245	11 (4.5)	Not reached [-; -]	0.99 [0.43; 2.30]	0.990
Grade 3-5 AEOSI	237	12 (5.1)	Not reached [-; -]	245	27 (11.0)	Not reached [-; -]	0.37 [0.19; 0.75]	0.005

a: Database Cutoff Date: 13JUN2018
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: all-subjects-as-treated population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score.

AEOSI gesamt



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 4G-101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Schwerwiegende AEOSI

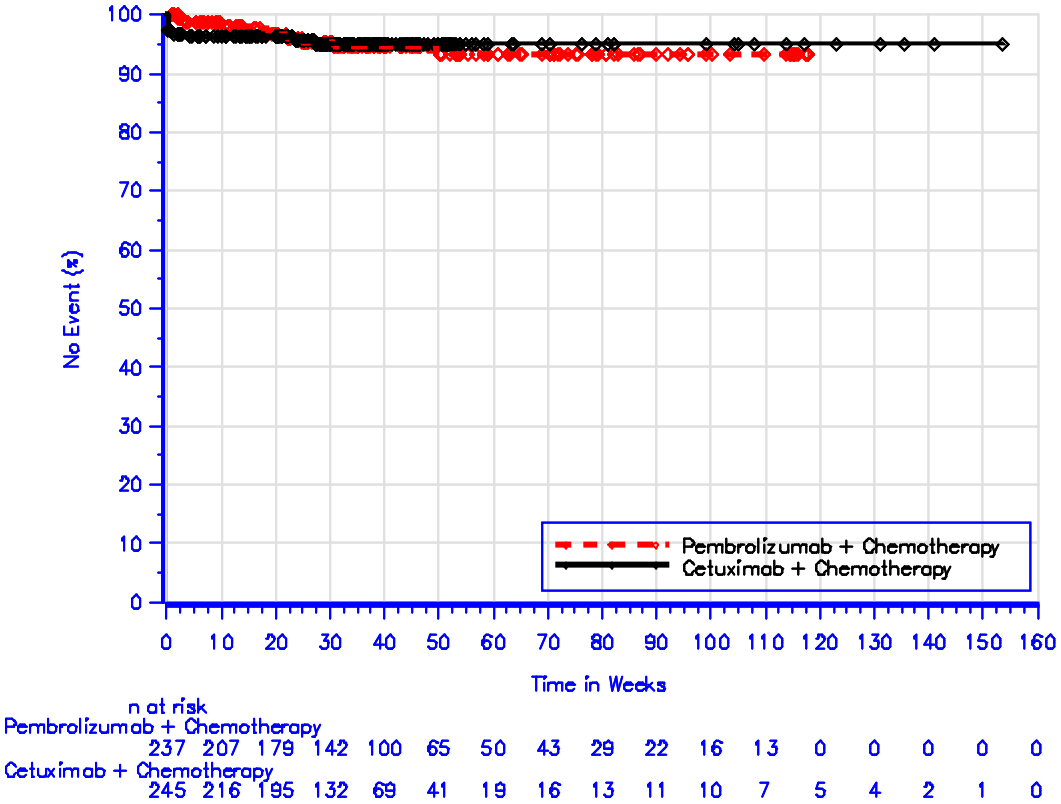


Abbildung 4G-102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

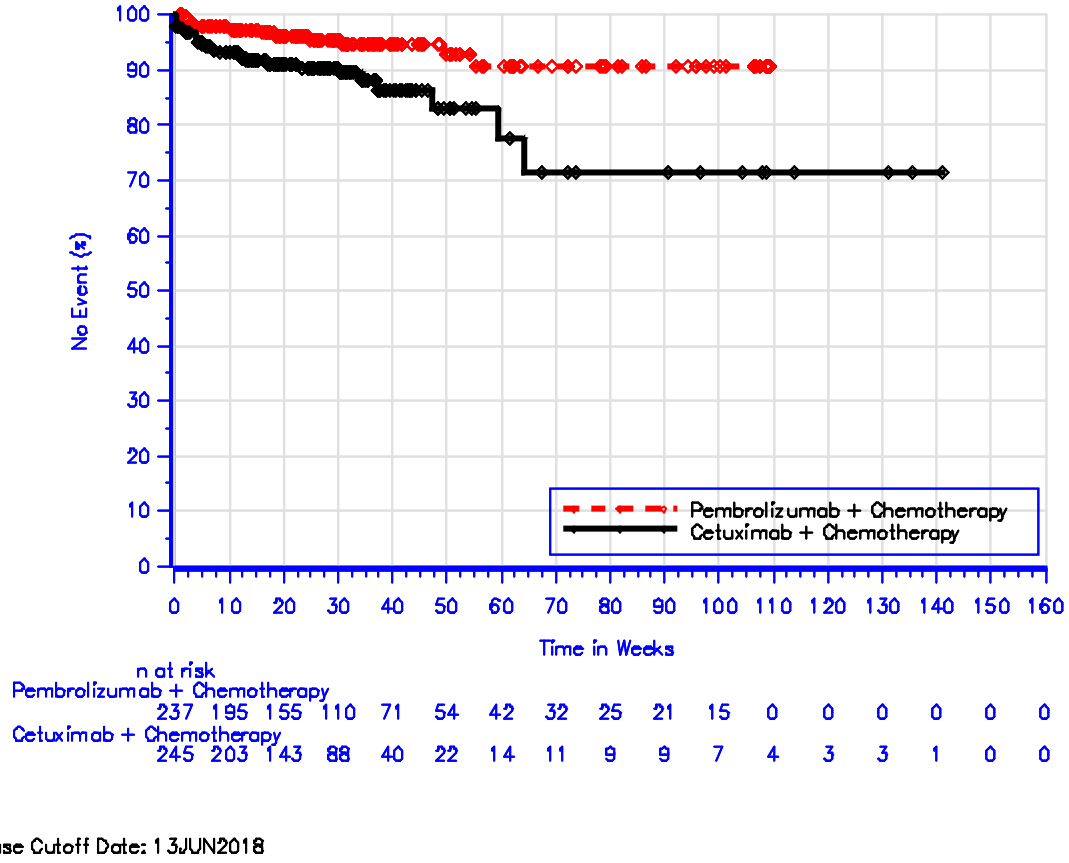


Abbildung 4G-103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 048 (13. Juni 2018)