

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4A

*Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes
Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine
Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren
Tumore PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score
(CPS) ≥ 10 exprimieren.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	33
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	40
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	40
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79
4.3.1.2.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	81
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	84
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben - RCT	84
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	89
4.3.1.3.1.2.1	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) - RCT	89
4.3.1.3.1.2.2	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT.....	94
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	126
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	126
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen - RCT.....	148
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT	148
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT 157	
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT	188
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	192
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	197
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	205
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	216
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	217
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	217
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	217
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	217
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	218
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	218
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	221
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	221
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	222
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	223
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	223
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	225
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	225
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	225
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	226
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	226
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	227
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	227
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	227
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	227

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	228
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	233
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	233
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	233
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	234
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	234
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	234
4.6	Referenzliste.....	235
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		241
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		244
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		247
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		248
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		291
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		302
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		320

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.....	19
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 361	21
Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	31
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	40
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	48
Tabelle 4-6: Auswahl von Endpunkten (inkl. relevanter SOC und PT) und zugehöriger Subgruppenmerkmale.....	53
Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0	55
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation und Subpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-17 Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 361.....	78
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	84

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	89
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 361	93
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	94
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-32: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	103
Tabelle 4-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	108
Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	111
Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	113
Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	116
Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	118
Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	121

Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	126
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	133
Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	138
Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	148
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	157
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	158
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	188
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	194
Tabelle 4-63: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	196
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1).....	198
Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2).....	198
Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	199
Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	199
Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).....	200
Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	201
Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	202
Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	204
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Verschlechterung der VAS um 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	218
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	219
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	219
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	220
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	222
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	223
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	223
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	224
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	226
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	226
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	233
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	291
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	303

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung].....	55
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 361	87
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 361	92
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 361	93
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361	98
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361	99
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361	99
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361	100
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361	100
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361	101
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361	101
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361	102
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS (10 Punkte) aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS (7 Punkte) aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103

Abbildung 16: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	105
Abbildung 17: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	108
Abbildung 18: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	110
Abbildung 19: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	113
Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	115
Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	118
Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	120
Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	123
Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Globaler Gesundheitsstauts des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Abbildung 26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Abbildung 27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132

Abbildung 30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	135
Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	137
Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	140
Abbildung 34: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	142
Abbildung 35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	145
Abbildung 36: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	147
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 361	153
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 361	154
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 361	155
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 361	156
Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	164
Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	165
Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	165
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	166

Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	167
Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schilddrüsenunterfunktion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	167
Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	168
Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	169
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrig für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	170
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	170
Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	171
Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	171
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	172
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	173
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankung des Blut und Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361 ...	180
Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	181
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	181
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	182

Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	182
Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	183
Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	184
Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	184
Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361 ...	185
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361	186
Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 361	191
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 361	192
Abbildung 67: Patientenfluss der Studie KEYNOTE 361	301

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Patients-as-Treated
ASaT	All-Subjects-as-Treated
AUC	Area Under the Curve
BICR	Blinded Independent Central Review
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitsbekämpfungsrage)
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Duration Of Response (Ansprechdauer)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eDMC	External Data Management Council (Externer Datenüberwachungsausschuss)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCV	Hepatitis C Virus

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immunodefizienz Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
n.d.	Nicht durchgeführt
n.s.	Nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall Response Rate (Objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 1/ Programmed Cell Death-Ligand 2
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Term
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil

Abkürzung	Bedeutung
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Time-To-Deterioration
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Nach Befristung des Beschlusses durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 20.06.2019 ist das Ziel dieser erneuten Bewertung die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt die Kombinationschemotherapie Carboplatin + Gemcitabin für die unter diesem Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A).

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

Die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche in externen 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) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Phase-III-Studie KEYNOTE 361 identifiziert werden. Die einarmige Studie KEYNOTE 052, auf deren Basis die Zulassung für das hier untersuchte Anwendungsgebiet durch die EMA ausgesprochen wurde, war bereits Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens im vorherigen Verfahren. Da sich die Evidenz aus der Studie KEYNOTE 052 seit dem letzten Bewertungsverfahren nicht geändert hat und es sich bei der Studie KEYNOTE 361 um eine kontrollierte, randomisierte Studie handelt, bildet letztere die Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren <i>Einschränkung auf Patienten in der Erstlinientherapie</i>	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Kombination von Carboplatin und Gemcitabin: <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin: AUC $4,5 \times (\text{GFR} + 25)$ an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 1 Stunde • Gemcitabin: 1.000 mg/m^2 an den Tagen 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten 	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
AUC: Area Under the Curve; CPS: Combined Positive Score; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; 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 werden ergänzend zu den Ergebnissen der Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 10$), die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren, auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 361 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 361 ist eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene, dreiarmige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab mit oder ohne Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) gegenüber Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom (Blasenkrebs). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 10$) betrachtet, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab Monotherapie und Chemotherapie (Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) in der Subpopulation (PD-L1 $\text{CPS} \geq 10$) verwendet. Um zusätzlich die Patienten herauszufiltern, die Cisplatin-ungeeignet sind, werden in diesem Nutzendossier explizit diejenigen Patienten dargestellt, die die folgenden Kriterien gemäß internationalem Konsensus von Experten erfüllen:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus ≥ 2 oder Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 70 %
- Kreatinin Clearance < 60 ml/min
- Hörverlust in der Audiometrie \geq Grad 2

- Periphere Neuropathie \geq Grad 2
- New York Heart Association (NYHA) Klasse $>$ III Herzinsuffizienz

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1 (CPS \geq 10 % and CPS $<$ 10 %) in die drei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 361 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von drei Datenschnitten vor (erster Datenschnitt 12.07.2018, Interimsanalyse 1 – präspezifiziert; zweiter Datenschnitt 19.03.2019, Interimsanalyse 2 – präspezifiziert, finaler Datenschnitt 29.04.2020 - präspezifiziert). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt (29.04.2020) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 361

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Mortalität								
Gesamtüberleben	56 ⁱ	40 (71,4)	14,5 [8,0; 18,0]	63 ⁱ	49 (77,8)	12,1 [8,5; 19,2]	0,93 [0,61; 1,42]	0,740
Morbidität								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	56 ⁱ	18 (32,1)	Nicht erreicht [7,5; -]	63 ⁱ	37 (58,7)	8,6 [7,4; 14,0]	0,52 [0,29; 0,92]	0,025

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	50 ^j	36 (72,0)	1,4 [0,8; 2,1]	55 ^j	33 (60,0)	1,4 [0,9; 4,1]	1,10 [0,67; 1,80]	0,697
Übelkeit und Erbrechen	50 ^j	18 (36,0)	8,1 [4,2; -]	55 ^j	20 (36,4)	Nicht erreicht [2,4; -]	0,74 [0,37; 1,50]	0,406
Schmerzen	50 ^j	28 (56,0)	2,3 [0,9; 10,4]	55 ^j	24 (43,6)	4,1 [2,1; -]	1,33 [0,75; 2,34]	0,327
Atemnot (Dyspnoe)	50 ^j	20 (40,0)	8,9 [2,1; -]	55 ^j	28 (50,9)	3,7 [1,6; -]	0,64 [0,35; 1,17]	0,151
Schlaflosigkeit	50 ^j	19 (38,0)	9,0 [6,3; -]	55 ^j	13 (23,6)	Nicht erreicht [4,7; -]	0,99 [0,45; 2,17]	0,976
Appetitverlust	50 ^j	28 (56,0)	3,9 [1,4; 7,9]	55 ^j	17 (30,9)	6,1 [6,1; -]	1,92 [1,04; 3,55]	0,038
Verstopfung	50 ^j	19 (38,0)	8,1 [2,4; -]	55 ^j	21 (38,2)	Nicht erreicht [1,4; -]	0,85 [0,45; 1,61]	0,626
Diarrhö	50 ^j	13 (26,0)	Nicht erreicht [8,3; -]	55 ^j	17 (30,9)	Nicht erreicht [4,7; -]	0,63 [0,29; 1,36]	0,239
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	50 ^j	33 (66,0)	2,0 [1,4; 3,9]	55 ^j	32 (58,2)	2,1 [1,4; 4,6]	1,06 [0,64; 1,76]	0,816
EQ-5D VAS (10 Punkte)	50 ^j	31 (62,0)	3,4 [1,4; 6,2]	55 ^j	27 (49,1)	4,1 [2,1; -]	1,01 [0,58; 1,76]	0,960
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	50 ^j	28 (56,0)	3,5 [2,1; 8,1]	55 ^j	29 (52,7)	4,1 [1,4; -]	0,74 [0,42; 1,30]	0,294
Körperliche Funktion	50 ^j	32 (64,0)	3,5 [0,8; 5,3]	55 ^j	29 (52,7)	3,1 [1,4; -]	1,09 [0,64; 1,85]	0,748
Rollenfunktion	50 ^j	30 (60,0)	2,0 [0,8; 6,8]	55 ^j	30 (54,5)	1,9 [1,4; -]	1,10 [0,65; 1,86]	0,728
Emotionale Funktion	50 ^j	14 (28,0)	Nicht erreicht [2,4; -]	55 ^j	14 (25,5)	Nicht erreicht [4,4; -]	1,18 [0,55; 2,52]	0,669
Kognitive Funktion	50 ^j	24 (48,0)	5,1 [2,2; 18,4]	55 ^j	28 (50,9)	2,2 [1,4; -]	0,70 [0,40; 1,25]	0,232
Soziale Funktion	50 ^j	30 (60,0)	3,5 [1,4; 6,8]	55 ^j	24 (43,6)	4,4 [1,7; -]	1,23 [0,70; 2,17]	0,478
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55 ^k	30 (54,5)	4,9 [3,1; -]	62 ^k	25 (40,3)	Nicht erreicht [3,1; -]	1,24 [0,72; 2,14]	0,431
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55 ^k	40 (72,7)	3,6 [1,9; 5,3]	62 ^k	55 (88,7)	1,1 [0,7; 1,9]	0,36 [0,23; 0,58]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	55 ^k	11 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	62 ^k	7 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,48; 3,63]	0,597
a: Datenschnitt: 29.04.2020. Auswertung der G-BA relevanten Subpopulation: Cisplatin-ungeeignete Patienten mit PD-L1 CPS \geq 10.								
b: Chemotherapie: Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin.								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode.								
d: Für die Wirksamkeitseindpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitseindpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio ^{e,f,g}	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
<p>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).</p> <p>f: Für die Wirksamkeitsendpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet).</p> <p>g: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test).</p> <p>i: Anzahl der Patienten: ITT, Subpopulation mit CPS \geq 10 und Cisplatin-ungeeignet.</p> <p>j: Anzahl der Patienten: FAS, Subpopulation mit CPS \geq 10 und Cisplatin ungeeignet.</p> <p>k: Anzahl der Patienten: ASaT, Subpopulation mit CPS \geq 10 und Cisplatin ungeeignet.</p> <p>ASaT: All-Subjects-as-Treated; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinoms, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS \geq 10 exprimieren, im Vergleich zur zVT in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,61; 1,42]; p = 0,740) zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 14,5 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 12,1 Monaten. Die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Intention-To-Treat (ITT)-Analyse und zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weisen jedoch numerisch auf ein besseres Überleben durch eine Behandlung mit Pembrolizumab hin. Aus der Kontrollgruppe haben insgesamt 44,4 % der Patienten auf eine Pembrolizumab- oder anti-PD-1/PD-L1 Therapie gewechselt.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,29; 0,92]; $p = 0,025$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 8,6 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird ergänzend dargestellt.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten 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) für die große Mehrzahl der Symptomskalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Insgesamt sind Signale für Vorteile wie Nachteile einer Behandlung mit Pembrolizumab festzustellen. In der Symptomskala Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,92 [1,04; 3,55]; $p = 0,038$) zuungunsten von Pembrolizumab. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es zu beachten, dass gemäß Studienprotokoll Werte der Patienten im Pembrolizumab-Arm bis Studienende (Woche 102) erfasst wurden, wohingegen die Werte für Patienten im Chemotherapie-Arm nur bis Woche 27 dokumentiert wurden. Es lässt sich demnach ein hohes Verzerrungspotential bei den Ergebnissen der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen. Daher sind Aussagen aus oben genannten methodischen Gründen und Unsicherheiten nicht abschließend möglich.

Für die Zeit bis zur ersten 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.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensurierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen, da aufgrund der methodischen Limitationen keine Aussagen möglich sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder im Globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) 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 gegenüber Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen, da aufgrund der methodischen Limitationen keine Aussagen möglich sind. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder fortgeschrittenen Urothelkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, die Lebensqualität im Vergleich zu Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignissen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,34; 0,75]; $p < 0,001$) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,23; 0,58]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 361 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen gegenüber Chemotherapie. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (Sytemorganklasse [SOC] und Preferred Term [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte

Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden ergänzend dargestellt.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Bei den Endpunkten Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) handelt es sich um Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Immuntherapie stehen und ergänzend dargestellt werden.

Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 361 hat auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 361 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein sicheres und effektives Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren. Pembrolizumab führt im Vergleich zur zVT Chemotherapie – operationalisiert durch Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin – zu einer bedeutenden Reduktion der schweren Nebenwirkungen. Der signifikante Unterschied bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ist besonders bemerkenswert, da dies für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom eine wesentliche Erleichterung im Vergleich zur strapaziösen Chemotherapie bedeutet.

Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie.

Die Ergebnisse zu den Krankheitssymptomskalen, dem Gesundheitszustand und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des Studiendesigns und der kleinen Patientenzahlen in dieser Subpopulation als hoch verzerrt zu betrachten. Insgesamt zeigen sich numerische Vorteile und Nachteile für Pembrolizumab sowie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Symptomskala Appetitverlust zuungunsten von Pembrolizumab, der sich allerdings nicht bei den Nebenwirkungen bzw. Unerwünschten Nebenwirkungen widerspiegelt. Daher sind Aussagen zu diesen Endpunkten aus oben genannten methodischen Gründen nicht möglich und es sollte aus Sicht von MSD die Bewertung des Zusatznutzens nicht durch die verzerrten Ergebnisse der Krankheitssymptome beeinflusst werden.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, durch eine Behandlung mit Pembrolizumab von einer deutlich geringeren Belastung durch

Nebenwirkungen und Vorteilen bei Wirksamkeitsparametern profitieren. Es lassen sich sowohl numerische Vorteile als auch Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, dem Gesundheitszustand und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung der therapielevanten Nebenwirkungen im Vergleich zu Chemotherapie und es überwiegen die Vorteile gegenüber den Nachteilen von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie. Insgesamt ergibt sich vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bei der Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 der VerfO des G-BA ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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 im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren. 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 fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderungen 2017-B-007 und 2018-B-170 die zVT zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, wie folgt fest (2, 3):

- Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (2, 3).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt die Kombinationschemotherapie Carboplatin + Gemcitabin für die unter diesem Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT.

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

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte 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 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“ (4). 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 eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (5).

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage einer RCT (KEYNOTE 361) 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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren.

Die Prüflintervention ist Pembrolizumab Monotherapie (KEYTRUDA[®]), die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderungen 2017-B-007 und 2018-B-170 die zVT zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, wie folgt fest (2, 3):

- Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (2, 3)

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt die Kombinationschemotherapie Carboplatin + Gemcitabin für die unter diesem Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT.

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wurde eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (1).

Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren <i>Einschränkung auf Patienten in der Erstlinientherapie</i>	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Kombination von Carboplatin und Gemcitabin: <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin: AUC $4,5 \times (\text{GFR} + 25)$ an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 1 Stunde • Gemcitabin: 1.000 mg/m^2 an den Tagen 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten 	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
AUC: Area Under the Curve; CPS: Combines Positive Score; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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 4.6 zu dokumentieren.

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (6). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Unterabschnitt Anhang 4-A1 des Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

(ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Unterabschnitt Anhang 4-B1 des Anhang 4-B im dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIS- bzw. AMIce-Datenbank.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Unterabschnitt Anhang 4-D1 des Anhang 4-D dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. 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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

³ 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.

⁴ 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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-15 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1).

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“ (4). 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 eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (5).

Die folgende Tabelle 4-4 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteten Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^a – EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Endpunktkategorien	Endpunkte
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^b – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)
<p>a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (7). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (8).

Morbidität

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 einem Urothelkarzinom spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle. Als erste Folgetherapie werden systemische, antineoplastische Therapien berücksichtigt. Neben der primären Analyse wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod dargestellt.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung

[...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (9). 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 einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (10) und der EQ-5D VAS (11).

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 (10, 12-14). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten ist für die Nutzenbewertung nicht relevant.

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 (15).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)

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

Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (17, 19-21).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthherapie, die den Patienten mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (22). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (23). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (24). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (23).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

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

gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (30, 31).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (32). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, existieren sie mitunter über einen längeren Zeitraum. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (33, 34). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld des Patienten beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patienten durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt (33).

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 (35). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller 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 (36). 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 (37). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (9). 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (10).

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

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 widerspiegelt.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und deren Patientenrelevanz näher erläutert:

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala 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 die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (38).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala 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 (39). 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 (27).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatienten, Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (40). 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, die Krebspatienten in allen Stadien einschloss, betrug die

4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 % (41). 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 (27).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (42). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (27, 43). Diese funktionale Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (44). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (45).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala 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 (27). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Unerwünschte Ereignisse werden im Rahmen der Nutzenbewertung als unbedingt patientenrelevant erachtet (4, 5).

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 und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC - kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 - betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Alle in diesem Modul dargestellten Analysen der Studie KEYNOTE 361 basieren auf der relevanten Subpopulation (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

Die ITT-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

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

All-Patients-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patienten werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

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

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der finale Datenschnitt (29.04.2020). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 361 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-17.

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 Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells. Die Behandlung wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen. In besonderen Fällen, in denen der auf Basis des Cox Modells berechnete p-Wert eindeutig nicht mit den beobachteten Daten übereinstimmt, wird die penalisierte Likelihood nach Firth verwendet (46). Diese Inkonsistenz lässt sich anhand von sehr hohen p-Werten trotz einer großen Differenz zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Endpunkte	Darstellung der SOC, bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 0 % der Patienten in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf

SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik (47) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (48) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Auswertungen über den Studienverlauf

Für die Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten wird ergänzend eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

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 verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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 durchgeführt 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.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 361 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.

Gemäß Studienprotokoll war ein Therapiewechsel im Chemotherapie-Arm auf eine anti-PD-1/PD-L1 Therapie im Laufe der Studie möglich. Mögliche Folgetherapien im Rahmen dieses Crossovers waren: Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Nivolumab, Pembrolizumab und anti-PD-L1 Monoklonale.

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

- Zweistufiges Verfahren („Two-stage“ Modell) (49): Die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe.
- Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell (50): 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3).

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 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. 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.

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte.

1. Im ersten Schritt wird ermittelt welche Endpunkte und zugehörigen Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.
2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppenmerkmalen

Tabelle 4-6 zeigt das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und zugehörigen Subgruppenmerkmale, welche im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung für Subgruppenanalysen herangezogen werden.

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der VerFO des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität,

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die unten angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und zum anderen ein signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC bzw. PT bei Betrachtung der relevanten Subpopulation vorliegt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:
[Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm]
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:
[Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm]
- Schwere unerwünschte Ereignisse:
[Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm]

Für die daraus resultierenden SOC und PT werden Subgruppenmerkmale analog zu der zuvor aufgeführten Systematik für die Endpunktkategorien dargestellt.

Tabelle 4-6: Auswahl von Endpunkten (inkl. relevanter SOC und PT) und zugehöriger Subgruppenmerkmale

	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region	Präspezifizierte Subgruppen	Ggf. weitere Subgruppen von besonderem Interesse
Für alle patientenrelevanten Endpunkte aus den nachfolgenden Endpunktkategorien werden Subgruppen wie folgt dargestellt:						
Mortalität	ja	ja	ja	ja	ja (falls für jeweiligen Endpunkt a priori geplant oder von besonderem Interesse)	ja (falls für jeweiligen Endpunkt von besonderem Interesse)
Morbidität	ja	ja	ja	ja	ja (falls für jeweiligen Endpunkt a priori geplant oder von besonderem Interesse)	ja (falls für jeweiligen Endpunkt von besonderem Interesse)

	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region	Präspezifizierte Subgruppen	Ggf. weitere Subgruppen von besonderem Interesse
Gesundheits- bezogene Lebensqualität	ja	ja	ja	ja	ja (falls für jeweiligen Endpunkt a priori geplant oder von besonderem Interesse)	ja (falls für jeweiligen Endpunkt von besonderem Interesse)
Neben- wirkungen (Gesamtraten)^a	ja	ja	ja	ja	ja (falls für jeweiligen Endpunkt a priori geplant oder von besonderem Interesse)	ja (falls für jeweiligen Endpunkt von besonderem Interesse)
Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind:^b - Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen ^c UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Gesamtpopulation ^d						
Relevante SOC/PT	ja	ja	ja	ja	ja (falls für jeweiligen Endpunkt a priori geplant oder von besonderem Interesse)	ja (falls für jeweiligen Endpunkt von besonderem Interesse)
<p>a: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.</p> <p>b: Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet.</p> <p>c: Inzidenzgrenzen für SOC und PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse gesamt [Ereignisse, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm] ODER [Ereignisse, bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm] - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [Ereignisse, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm] ODER [Ereignisse, bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm] - Schwere unerwünschte Ereignisse [Ereignisse, bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm] ODER [Ereignisse, bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm] <p>d: Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.</p> <p>PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse</p>						

Schritt 2: Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (5). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

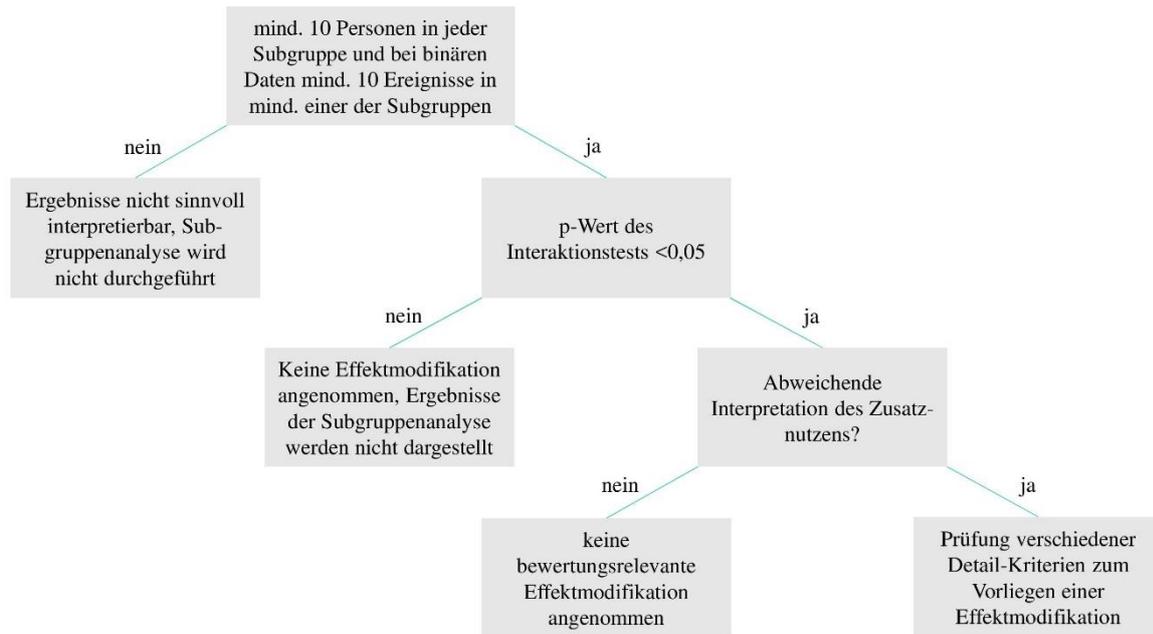


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (5) - sollten diese nicht erfüllt sein erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0

	Intervention		Kontrolle	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^a	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N ₁	n ₁	N ₂	n ₂
Kategorie 2	N ₃	n ₃	N ₄	n ₄

a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten
 N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time-To-Event

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$.
- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$.

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppe}$ erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood Ratio Tests.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte 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. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der gesamten in diesem Dossier präsentierten Subpopulation relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Analysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. 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 Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der in diesem Dossier präsentierten Subpopulation ergeben. 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 (51, 52):

- 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 und alle relevanten SOC/PT werden entsprechend der VerfO des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach

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

dargestellt. Zusätzlich werden für den primären Endpunkt Gesamtüberleben folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig vs. Aktiv)
- Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)
- Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie (Nein vs. Ja)
- Vorliegen von Lebermetastasen bei Baseline (Ja vs. Nein)
- Hämoglobin bei Baseline (< 10 g/dl vs. ≥ 10 g/dl)
- Tumorgröße bei Baseline (< Median vs. ≥ Median)
- Bajorin Risikoscore (0 vs. 1 vs. 2)
- Lage des Primärtumors (Obere Harnwege vs. Untere Harnwege)
- Viszerale Metastasen bei Baseline (Lymphknotenmetastasen vs. Viszerale Metastasen vs. Keine Lymphknotenmetastasen oder viszerale Metastasen)
- Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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

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

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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 gegenüber Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin 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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ^b ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 361	nein	ja ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 36 Monate Datenschnitte: 3 Finale Analyse am 29.04.2020	Pembrolizumab Monotherapie: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Chemotherapie: Cisplatin ^c 70 mg/m ² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m ² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m ² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus Kombinationstherapie ^d : Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Cisplatin 70 mg/m ² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m ² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m ² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus
KEYNOTE 672	nein	nein ^e	abgeschlossen	Studienstart: 04.12.2017	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab (200 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ^b ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Studienende: 04.08.2020	i. v. alle drei Wochen) und Epacadostat (zweimal täglich) <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) und Placebo (zweimal täglich)
KEYNOTE 261 (MISP 53688)	nein	nein ^e	abgeschlossen	Studienstart: 14.11.2016 Studienende: 18.02.2019	<u>Interventionsarm</u> <u>„sequentiell“:</u> Strahlentherapie (3 Fraktionen, 8 Gray) gefolgt von Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm</u> <u>„nichtsequentiell“:</u> Strahlentherapie (3 Fraktionen, 8 Gray) in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
LEAP-011	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: Ca. 43 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) und Lenvatinib (20 mg einmal täglich oral) <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) plus Placebo (einmal täglich oral)

a: Finanzieller Sponsor

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

c: In diesem Nutzendossier stellen wir gemäß Zulassung diejenigen Patienten dar, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind. Daher werden die Patienten, die eine Cisplatin Therapie erhalten haben, nicht betrachtet.

d: Gemäß Zulassung betrachten wir für diese Nutzenbewertung die Pembrolizumab Monotherapie. In der Studie KEYNOTE 361 war außerdem eine Kombination aus Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Cisplatin 70 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus möglich.

e: Beteiligung im Rahmen einer Kollaboration

AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 01.03.2021.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 672	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
KEYNOTE 261	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
LEAP-011	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)

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 25.01.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Pembrolizumab ergab insgesamt 487 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate ($n = 133$) wurden die verbleibenden 345 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 344 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und als nicht relevant ausgeschlossen (Abbildung 2).

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.

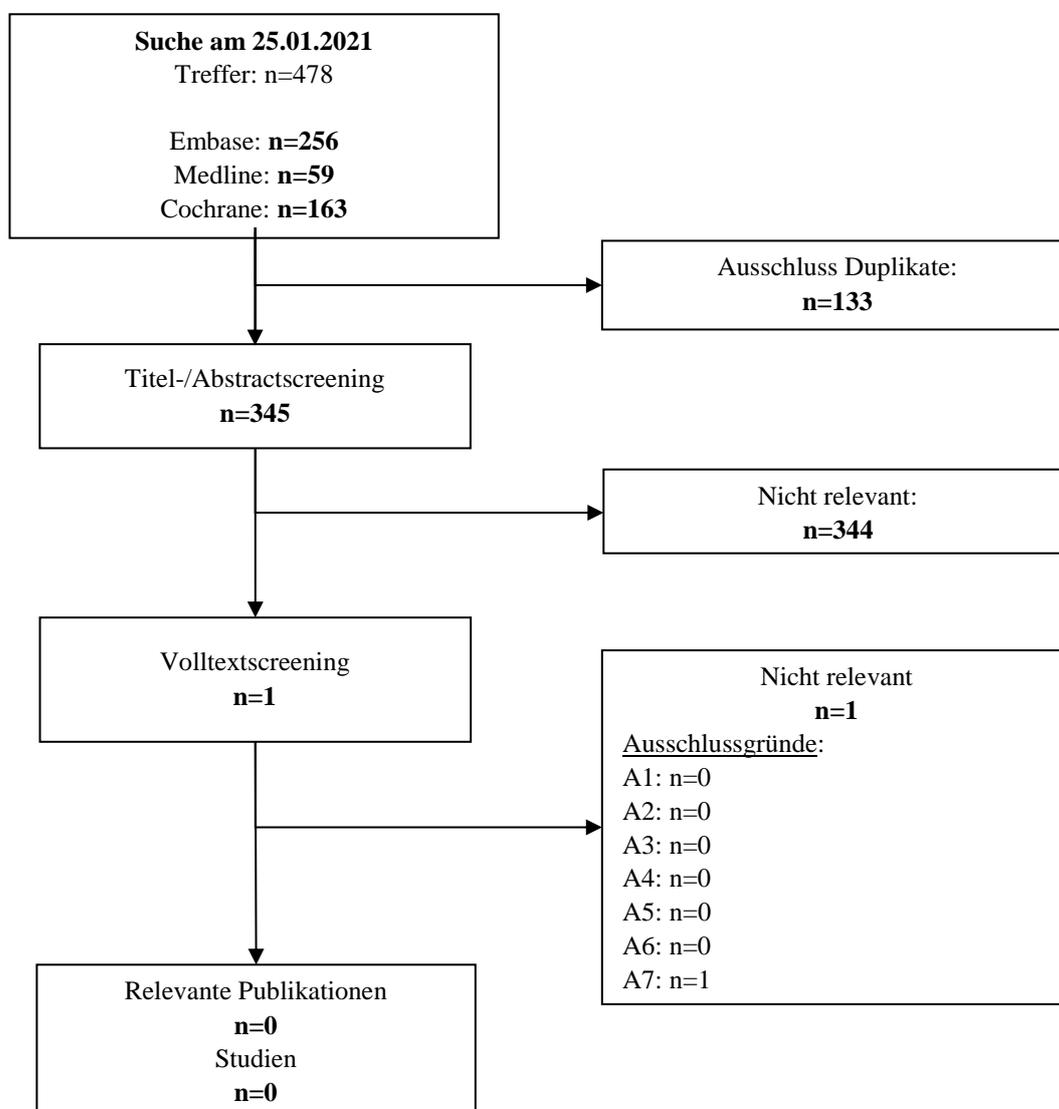


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 01.02.2021 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-10). Über das Suchportal der EMA oder der AMIS- bzw. AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 01.02.2021 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge oder den Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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 361	ClinicalTrials.gov: NCT02853305 (53), EU-CTR: 2015-005731-41 (54), ICTRP (WHO): NCT02853305 (55)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 01.02.2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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.

In der Suche auf der Webseite des G-BA am 02.02.2021 wurden folgende Bewertungsverfahren identifiziert: 2017-09-15-D-311, 2017-07-01-D-293, 2017-10-01-D-314, 2019-01-01-D-419, 2019-01-01-D-424, 2019-12-01-D-502, 2019-12-01-D-501 und 2019-12-01-D-508. Die Durchsuchung dieser Dokumente ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 361 (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

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 02.02.2021.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 361	ja	ja	nein	ja (56)	ja (53-55)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 361	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase-III, offen, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom ^a	<p><u>Gesamtpopulation^b:</u></p> <p>Pembrolizumab Monotherapie (N^d = 307)</p> <p>Chemotherapie^c (N^d = 352)</p> <p><u>Relevante Subpopulation^b:</u></p> <p>Pembrolizumab Monotherapie (N^d = 56)</p> <p>Chemotherapie^c (N^d = 64)</p>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <p>Screening: Bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn</p> <p>Behandlung: Bis zur kompletten Remission, Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität</p> <p>Nachbeobachtung:^c 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</p> <p><u>Datenschnitte:^f</u> Interimsanalyse I: 12.07.2018 Interimsanalyse II: 19.03.2019 Finale Analyse: 29.04.2020</p>	<p><u>172 Studienzentren in 21 Ländern:</u></p> <p>Argentinien (5) Belgien (4) Brasilien (7) Kanada (7) Chile (3) Frankreich (11) Deutschland (11) Ungarn (7) Irland (2) Israel (8) Japan (21) Korea (2) Niederlande (5) Russland (7) Südafrika (4) Spanien (10) Taiwan (4) Thailand (3) Türkei (7) Großbritannien (5) USA (39)</p> <p><u>Studienperiode:</u></p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p>Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Nebenwirkungen Lebensqualität Objektive Ansprechrate Dauer des Ansprechens</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					15.09.2016 – noch laufend	
<p>a: Die relevante Subpopulation für die Nutzenbewertung umfasst Patienten mit folgenden Kriterien: Zuordnung zu einer Carboplatin Chemotherapie vor Randomisierung UND PD-L1-exprimierender Tumor (CPS ≥ 10) UND Cisplatin-ungeeignet gemäß Kriterien nach internationalem Konsens von Experten.</p> <p>b: Bei der Studien KEYNOTE 361 handelt es sich um eine dreiarmlige Studie. Der Kombinationsarm (Pembrolizumab + Chemotherapie) ist jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>c: Chemotherapie: Cisplatin + Gemcitabin oder Carboplatin + Gemcitabin</p> <p>d: Anzahl der Patienten: ITT-Population</p> <p>e: Bei Patienten, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.</p> <p>f: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die finale Analyse herangezogen. Da die finale Analyse den längsten Beobachtungszeitraum bietet, wird auf eine Darstellung der vorrangegangenen Analysen verzichtet.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>						

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

Studie	Pembrolizumab	Chemotherapie ^b	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige i. v. Infusion für 24 Monate (35 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)	Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m ² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> Während der Screening- und Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Steroide und Immunsuppressiva (bis 7 Tage vor Randomisierung) • Systemische Therapien (krankheitsmodifizierende Wirkstoffe, Kortikosteroide, Immunsuppressiva) gegen eine aktive Autoimmunerkrankung in den letzten zwei Jahren. • Systemische Therapien gegen eine aktive Infektion • Drogen- und Alkoholmissbrauch • Impfung mit einem Lebendimpfstoff in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss
<p>a: Gemäß Zulassung betrachten wir für diese Nutzenbewertung die Pembrolizumab Monotherapie. In der Studie KEYNOTE 361 war außerdem eine Kombination aus Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Cisplatin 70 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus möglich</p> <p>b: In diesem Nutzendossier stellen wir gemäß Zulassung diejenigen Patienten dar, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind. Daher werden die Patienten, die eine Cisplatin Therapie erhalten haben, nicht betrachtet (Cisplatin 70 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus). AUC: Area under the Curve; i. v. Intravenös</p>			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation und Subpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 361 ^a			
	Subpopulation N ^b = 119		ITT Population N ^c = 659	
	Pembrolizumab N = 56	Chemotherapie N = 63	Pembrolizumab N = 307	Chemotherapie N = 352
Geschlecht, n (%)				
Männlich	42 (75,0)	46 (73,0)	228 (74,3)	262 (74,4)
Weiblich	14 (25,0)	17 (27,0)	79 (25,7)	90 (25,6)
Altersgruppe 1 (Jahre), n (%)				
< 65	13 (23,2)	12 (19,0)	109 (35,5)	119 (33,8)
≥ 65	43 (76,8)	51 (81,0)	198 (64,5)	233 (66,2)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	70,7 (8,4)	72,7 (8,3)	67,0 (10,1)	68,0 (9,6)
Median (Q1; Q3)	72,5 (66,0; 76,0)	74,0 (67,0; 78,0)	68,0 (61,0; 74,0)	69,0 (61,0; 75,0)
Spannweite	40,0-86,0	54,0-90,0	29,0-89,0	36,0-90,0
Abstammung, n (%)				
Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Asiaten	7 (12,5)	19 (30,2)	47 (15,3)	70 (19,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (1,8)	0 (0,0)	3 (1,0)	4 (1,1)
Mehrere	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,3)
Weiß	36 (64,3)	37 (58,7)	213 (69,4)	237 (67,3)
Unbekannt	12 (21,4)	7 (11,1)	41 (13,4)	40 (11,4)
Ethnie, n (%)				
Hispanisch oder Latino	5 (8,9)	5 (7,9)	25 (8,1)	32 (9,1)
Nicht Hispanisch oder Latino	38 (67,9)	49 (77,8)	231 (75,2)	261 (74,1)
Nicht berichtet	12 (21,4)	7 (11,1)	44 (14,3)	49 (13,9)
Unbekannt	1 (1,8)	2 (3,2)	7 (2,3)	10 (2,8)
Altersgruppe 2 (Jahre), n (%)				
< 65	13 (23,2)	12 (19,0)	109 (35,5)	119 (33,8)
≥ 65 und < 75	22 (39,3)	22 (34,9)	123 (40,1)	141 (40,1)
≥ 75 and < 85	20 (35,7)	25 (39,7)	66 (21,5)	87 (24,7)
≥ 85	1 (1,8)	4 (6,3)	9 (2,9)	5 (1,4)
PD-L1 Status - IVRS, n (%)				
PD-L1 CPS < 10	0 (0,0)	0 (0,0)	148 (48,2)	193 (54,8)
PD-L1 CPS ≥ 10	56 (100,0)	63 (100,0)	159 (51,8)	159 (45,2)
PD-L1 Status - tatsächlich, n (%)				
PD-L1 CPS < 10	0 (0,0)	0 (0,0)	147 (47,9)	194 (55,1)
PD-L1 CPS ≥ 10	56 (100,0)	63 (100,0)	160 (52,1)	158 (44,9)
ECOG^d, n (%)				
[0] Normale Aktivität	16 (28,6)	29 (46,0)	134 (43,6)	168 (47,7)
[1] Einschränkung bei körperlicher Arbeit, aber gehfähig	30 (53,6)	25 (39,7)	148 (48,2)	162 (46,0)
[2] Gefähig, aber nicht mehr arbeitsfähig	10 (17,9)	9 (14,3)	25 (8,1)	22 (6,3)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)				
M0	3 (5,4)	7 (11,1)	16 (5,2)	24 (6,8)
M1	53 (94,6)	56 (88,9)	291 (94,8)	328 (93,2)
Chemotherapie-naiv, n (%)				
Nein	8 (14,3)	11 (17,5)	57 (18,6)	76 (21,6)
Ja	48 (85,7)	52 (82,5)	250 (81,4)	276 (78,4)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 361 ^a			
	Subpopulation N ^b = 119		ITT Population N ^c = 659	
	Pembrolizumab N = 56	Chemotherapie N = 63	Pembrolizumab N = 307	Chemotherapie N = 352
Baseline Hämoglobin, n (%)				
< 10 g/dl	9 (16,1)	5 (7,9)	34 (11,1)	26 (7,4)
≥ 10 g/dl	47 (83,9)	58 (92,1)	273 (88,9)	326 (92,6)
Vorherige adjuvante oder neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie, n (%)				
Nein	53 (94,6)	56 (88,9)	278 (90,6)	305 (86,6)
Ja	3 (5,4)	7 (11,1)	29 (9,4)	47 (13,4)
Vorherige BCG Therapie, n (%)				
Nein	51 (91,1)	55 (87,3)	282 (91,9)	312 (88,6)
Ja	5 (8,9)	8 (12,7)	25 (8,1)	40 (11,4)
Lage der Metastasen, n (%)				
Ausschließlich Lymphknoten	17 (30,4)	20 (31,7)	64 (20,8)	94 (26,7)
Viszerale Erkrankung (viszerale Metastasen)	38 (67,9)	41 (65,1)	239 (77,9)	252 (71,6)
Keine Lymphknoten oder viszerale Metastasen	1 (1,8)	2 (3,2)	4 (1,3)	6 (1,7)
Lebermetastasen, n (%)				
Nein	45 (80,4)	55 (87,3)	242 (78,8)	278 (79,0)
Ja	11 (19,6)	8 (12,7)	65 (21,2)	74 (21,0)
Lage des Primärtumors, n (%)				
Oberer Harntrakt	12 (21,4)	19 (30,2)	65 (21,2)	82 (23,3)
Unterer Harntrakt	44 (78,6)	44 (69,8)	242 (78,8)	270 (76,7)
Wahl von Cisplatin oder Carboplatin - IVRS, n (%)				
Cisplatin	0 (0,0)	0 (0,0)	138 (45,0)	160 (45,5)
Carboplatin	56 (100,0)	63 (100,0)	169 (55,0)	192 (54,5)
Wahl von Cisplatin oder Carboplatin - tatsächlich, n (%)				
Cisplatin	3 (5,4)	0 (0,0)	137 (44,6)	156 (44,3)
Carboplatin	53 (94,6)	63 (100,0)	170 (55,4)	196 (55,7)
Grund für die Wahl von Carboplatin^e, n (%)				
Alter	0 (0,0)	1 (1,6)	4 (1,3)	6 (1,7)
Schlechter Leistungsstatus	2 (3,6)	2 (3,2)	5 (1,6)	6 (1,7)
Herzinsuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,3)
Prädisposition für Übelkeit und Erbrechen	0 (0,0)	2 (3,2)	4 (1,3)	3 (0,9)
Vorliegen einer Neuropathie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)
Relevante Hörschäden	3 (5,4)	3 (4,8)	7 (2,3)	12 (3,4)
Niereninsuffizienz	40 (71,4)	46 (73,0)	117 (38,1)	127 (36,1)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (0,9)
Mehrere	8 (14,3)	9 (14,3)	29 (9,4)	37 (10,5)
Nicht zutreffend	3 (5,4)	0 (0,0)	137 (44,6)	156 (44,3)
a: Datenschnitt: 29. April 2020				
b: Population: Intention-to-Treat Population CPS ≥ 10, die gemäß Galsky Kriterien Cisplatin-ungeeignet sind				
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population				
d: ECOG Leistungsstatus, erfasst während der Screeningphase				
e: Primärer Grund für die Wahl von Carboplatin laut Angabe des Prüfarztes während der Screeningphase				
BCG: Bacillus Calmette-Guerin; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; ITT: Intention-To Treat; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab n (%)	Chemotherapie n (%)
Patienten in der Population ^b	56	63
Status der Studie		
Abgebrochen	40 (71,4)	50 (79,4)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^c	56	62
Abgebrochen	45 (80,4)	32 (51,6)
a: Datenschnitt: 29. April 2020		
b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population		
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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 Phase-III-Studie KEYNOTE 361 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 361 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene, dreiarmlige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab mit oder ohne Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) gegenüber Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom (Blasenkrebs).

Die Patienten wurden in einem Verhältnis 1:1:1 in einen der drei Arme randomisiert:

- A) Pembrolizumab Monotherapie
- B) Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin plus Gemcitabin)
- C) Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin plus Gemcitabin)

Die Wahl der Chemotherapie erfolgte vor Randomisierung. Per Protocol hatten Patienten aus dem Chemotherapie-Arm die Möglichkeit zu einem Crossover auf den Pembrolizumab-Arm bei Vorliegen einer Progression, die durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Bildgebungsverfahren (RECIST 1.1) bestätigt wurde.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1 (CPS \geq 10 % and CPS $<$ 10 %) in die drei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 361 umfasst alle Patienten unabhängig der PD-L1-Expression. Für diese Nutzenbewertung wird gemäß Zulassung die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) betrachtet, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab Monotherapie und Chemotherapie in der Subpopulation (PD-L1 CPS \geq 10) verwendet. Um zusätzlich die Patienten herauszufiltern, die Cisplatin-ungeeignet sind, werden in diesem Nutzendossier explizit diejenigen Patienten dargestellt, die die folgenden Kriterien gemäß internationalem Konsens von Experten erfüllen (57):

- ECOG-Leistungsstatus \geq 2 oder Karnofsky-Leistungsstatus \leq 70 %
- Kreatinin Clearance $<$ 60 ml/min
- Hörverlust in der Audiometrie \geq Grad 2
- Periphere Neuropathie \geq Grad 2
- NYHA Klasse $>$ III Herzinsuffizienz

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten (35 Zyklen). Patienten im Pembrolizumab-Arm konnten die Behandlung unterbrechen, wenn ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 vorlag. Darüber hinaus durften Patienten mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen, die ein bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung nach Beendigung der Behandlung mit Pembrolizumab oder Chemotherapie aufweisen, die Behandlung mit Pembrolizumab für 17 weitere Zyklen fortsetzen („second course phase“). Folgende Voraussetzungen mussten für die Teilnahme an einer weiteren Behandlungsphase erfüllt sein:

- Entweder:

Der Patient beendet die initiale Behandlung mit Pembrolizumab nach einem durch den Prüfarzt bestätigten stabilen Erkrankung gemäß RECIST 1.1 und hat mindestens 8 Zyklen Pembrolizumab erhalten, wurde für zwei weitere Zyklen nach Feststellung einer stabilen Erkrankung mit Pembrolizumab behandelt oder erhielt mindestens 4 Zyklen Chemotherapie.

- Oder:

Der Patient weist eine stabile Erkrankung, ein komplettes oder partielles Ansprechen auf und beendet die Behandlung mit Pembrolizumab nach 35 Zyklen (Beendigung der Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 4,2 Monate im Interventionsarm und 3,7 Monate im Kontrollarm. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14,5 Monate im Interventionsarm und 12,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 14,5 Monate im Interventionsarm und 12,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug 5,5 Monate im Interventionsarm und 4,5 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 5,2 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 7,1 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm etwas länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 4,7 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 6,7 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patienten, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 361 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung drei Datenschnitte vor.

Zusätzlich fand eine Überprüfung statt, ob eine Dosisanpassung notwendig ist, nachdem im Kombinationsarm der Studie 10 Patienten zwei Behandlungszyklen abgeschlossen hatten.

Erster Datenschnitt vom 12.07.2018 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 347 Ereignissen im Kombinations- und Chemotherapiearm (Kombinationsarm: 152 Ereignisse; Chemotherapiearm: 195 Ereignisse) im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben, und wenn alle Patienten in die Studie eingeschlossen waren geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden 65 % Ereignisse erwartet. Der Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde für etwa 20 Monate nach Studienstart geschätzt.

Zweiter Datenschnitt vom 19.03.2019 (Interimsanalyse 2 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 357 Ereignissen im Kombinations- und Chemotherapiearm im primären Endpunkt

Gesamtüberleben, geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden 85 % Ereignisse erwartet. Der Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde für etwa 28 Monate nach Studienstart geschätzt.

Dritter Datenschnitt vom 29.04.2020 (Finale Analyse – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um die finale Analyse, welche durchgeführt wurde, sobald alle der folgenden Ereignisse eingetreten waren:

- 1) Mind. 22 Monate, nachdem der letzte Patient in die Studie eingeschlossen worden war
- 2) Nachdem etwa 616 Ereignisse im primären Endpunkt Gesamtüberleben über alle drei Behandlungsarme hinweg beobachtet wurden
- 3) Nachdem etwa 208 Ereignisse im primären Endpunkt Gesamtüberleben im Pembrolizumab Monotherapie- und Chemotherapie-Arm in der Population mit PD-L1 CPS ≥ 10 beobachtet wurden und

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung die finale Analyse (29.04.2020) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die vorherigen Interimsanalysen liefern im Vergleich zur finalen Analyse keinen Informationsgewinn für diese Nutzenbewertung. Daher wird auf eine Darstellung der früheren Interimsanalysen verzichtet.

Gemäß Zulassung wird als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) betrachtet, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab Monotherapie und Chemotherapie in der Subpopulation (PD-L1 CPS ≥ 10) verwendet. Um zusätzlich die Patienten herauszufiltern, die Cisplatin-ungeeignet sind, werden in diesem Nutzendossier explizit diejenigen Patienten dargestellt, die die folgenden Kriterien gemäß internationalem Konsens von Experten erfüllen (57):

- ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 oder Karnofsky-Leistungsstatus ≤ 70 %
- Kreatinin Clearance < 60 ml/min
- Hörverlust in der Audiometrie \geq Grad 2
- Periphere Neuropathie \geq Grad 2
- NYHA Klasse $> III$ Herzinsuffizienz

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-17.

Tabelle 4-17 Übersicht zu den Datenschnitten für die Studie KEYNOTE 361

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Präspezifizierte Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I (präspezifiziert) (58)	12.07.2018	Progressionsfreies Überleben	Verzicht auf eine Darstellung der Ergebnisse wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zur finalen Analyse.
Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse II (präspezifiziert) (58)	18.03.2019	Gesamtüberleben	Verzicht auf eine Darstellung der Ergebnisse wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zur finalen Analyse.
Finale Analyse (56)	29.04.2020	Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben	<u>Hauptdatenschnitt</u> für die Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet.

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patienten betrug 67,0 Jahre im Interventionsarm und 68,0 Jahre im Kontrollarm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Männlich: 74,3 % im Interventionsarm und 74,4 % im Kontrollarm; Weiblich: 25,7 % im Interventionsarm und 25,6 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Herkunft waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar (Asiatisch: 15,3 % im Interventionsarm und 19,9 % im Kontrollarm; Weiße Bevölkerung: 69,4 % im Interventionsarm und 67,3 % im Kontrollarm; Unbekannt: 13,4 % im Interventionsarm und 11,4 % im Kontrollarm). Beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich ein geringer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 43,6 % im Interventionsarm und 47,7 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 48,2 % im Interventionsarm und 46,0 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 2: 8,1 % im Interventionsarm und 6,3 % im Kontrollarm). Gemäß ECOG-Leistungsstatus waren die Patienten im Pembrolizumab-Arm kränker/ingeschränkter als Patienten im Chemotherapie-Arm. Eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante, platin-basierte Chemotherapie hatten im Interventionsarm 9,4 % der Patienten erhalten, im Kontrollarm 13,4 %. Die Wahl der Therapie, ob Cisplatin oder Carboplatin, war ebenfalls fast identisch zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Cisplatin: 44,6 % im Interventionsarm und 44,3 % im Kontrollarm; Carboplatin: 55,4 % im Interventionsarm und 55,7 % 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.

Charakterisierung der Subpopulation

Für die relevante Subpopulation ergibt sich ein konsistentes Bild. Es zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und auch im Vergleich zur Studienpopulation sind keine großen Abweichungen zu erkennen.

Bewertung auf Grundlage der Subpopulation

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Einschränkung der Gesamtpopulation auf die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$), die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind. Somit wurden für dieses Dossier aus der Gesamtstudienpopulation der Studie KEYNOTE 361 diejenigen Patienten herausgefiltert, die mit Carboplatin behandelt wurden und gemäß international anerkannten Kriterien aus einem Konsensus von Experten für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet waren. Die nachträgliche Feststellung der Nicht-Eignung für eine Cisplatin-basierte Therapie gemäß dieser Kriterien hatte keinen Einfluss auf die Randomisierung und die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zulassungskonform.

Es lässt sich feststellen, dass Patienten in der Subpopulation im Durchschnitt leicht älter waren als Patienten in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 361 und gemäß ECOG-Leistungsstatus stärker eingeschränkt in ihren Alltagsaktivitäten. Dies könnte auf die gute Verträglichkeit von Carboplatin zurückzuführen sein.

Insgesamt kann die Subpopulation (PD-L1 $CPS \geq 10$, Cisplatin-ungeeignete Patienten gemäß international definierten Kriterien) 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 361 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab 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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 361	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	niedrig
a: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS \geq 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß international definierten Kriterien). CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 361 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 361 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 361 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 361	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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**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 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 361	<p>Hauptanalyse</p> <p>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 finalen Datenschnitt vom 29.04.2020 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>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.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Um den Einfluss des Therapiewechsels vom Kontrollarm auf eine anti-PD1/PD-L1 Therapie zu untersuchen, wurden ergänzend zur Hauptanalyse die Sensitivitätsanalysen „Two-stage“ und RPSFT durchgeführt.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll war ein Therapiewechsel im Chemotherapie-Arm auf eine anti-PD-1/PD-L1 Therapie im Laufe der Studie möglich.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (29.04.2020) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time Modell	

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 4-21: 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 361						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	niedrig
a: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS ≥ 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß international definierten Kriterien)						
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (59). 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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben	56	40 (71,4)	14,5 [8,0; 18,0]	63	49 (77,8)	12,1 [8,5; 19,2]	0,93 [0,61; 1,42]	0,740

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron's Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,61; 1,42]; p = 0,740) zwischen den Behandlungsarmen. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 14,5 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 12,1 Monaten (Tabelle 4-22).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse haben 28 Patienten (44,4 %) aus dem Chemotherapie-Arm auf eine anti-PD1/PD-L1 Therapie gewechselt.

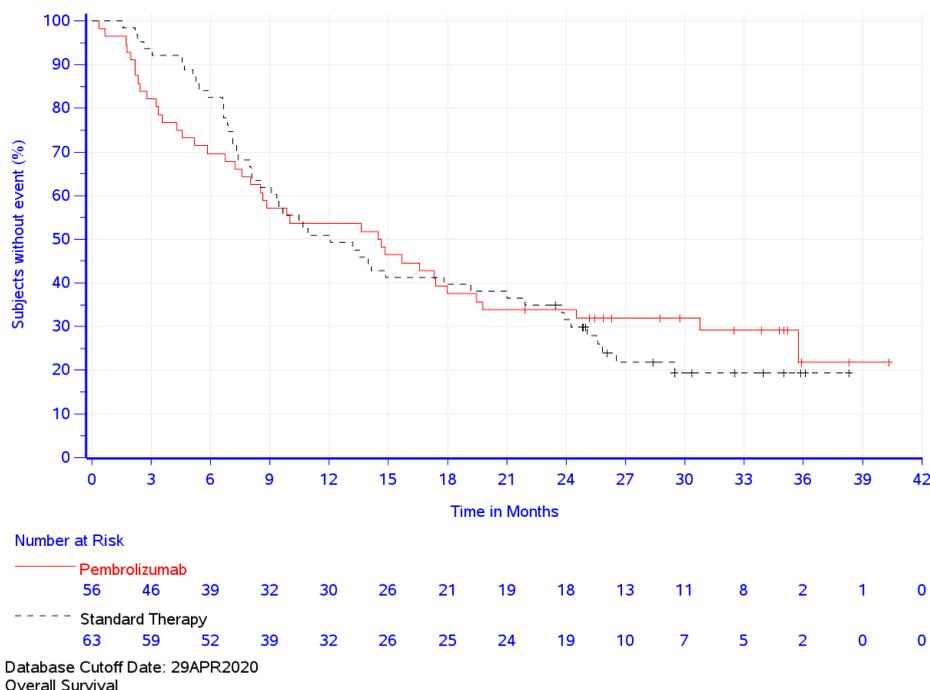


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 361

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren ^f	56	40 (71,4)	14,5 [8,0; 18,0]	63	49 (77,8)	10,5 [7,3; 14,9]	0,82 [0,25; 2,71]	0,740
Gesamtüberleben - RPSFT Adjustierung nach Therapiewechsel ^g	56	40 (71,4)	14,5 [8,0; 18,0]	63	49 (77,8)	11,5 [8,1; 19,2]	0,91 [0,53; 1,56]	0,740

a: Datenschnitt: 29. April 2020
 b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
 d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron's Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate und Berechnung nach Wald für Konfidenzintervalle
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme), Keine Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel
 f: Two-stage Modell zur Adjustierung des Effekts der Therapiewechsel von Standardtherapie auf eine Behandlung mit Pembrolizumab oder einer nachfolgenden anti-PD-1/PD-L1-Therapie. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratio wird durch Anpassung des Standardfehlers (log Hazard Ratio) berechnet. Der p-Wert aus der ITT-Analyse bleibt erhalten
 g: Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Standardtherapie auf eine Behandlung mit Pembrolizumab oder einer nachfolgenden anti-PD-1/PD-L1-Therapie. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratio wird durch Anpassung des Standardfehlers (log Hazard Ratio) berechnet. Der p-Wert aus der ITT-Analyse bleibt erhalten
 ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse. Gleichzeitig zeigt sich, dass sich die Effektschätzer zugunsten einer Pembrolizumab Therapie verbessern. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass 44,4 % der Patienten aus dem Kontrollarm auf eine anti-PD1/PD-L1 Therapie wechselten. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

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, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**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 361	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie. Die onkologische Folgetherapie kann eine antineoplastische systemische Therapie sein. 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 ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie) werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 29.04.2020 noch lebten, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegt, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>Ergänzende Analyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt, dargestellt. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 29.04.2020 noch lebten, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (29.04.2020) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
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 361						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	niedrig
a: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS ≥ 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß international definierten Kriterien).						
CPS: Combined Positive Score; ITT: Intention-To-Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurden 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 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (59). 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) als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu 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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie	56	18 (32,1)	Nicht erreicht [7,5; -]	63	37 (58,7)	8,6 [7,4; 14,0]	0,52 [0,29; 0,92]	0,025

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron's Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt einen statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,29; 0,92]; p = 0,025). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht, und lag bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 8,6 Monaten (Tabelle 4-26; Abbildung 4).

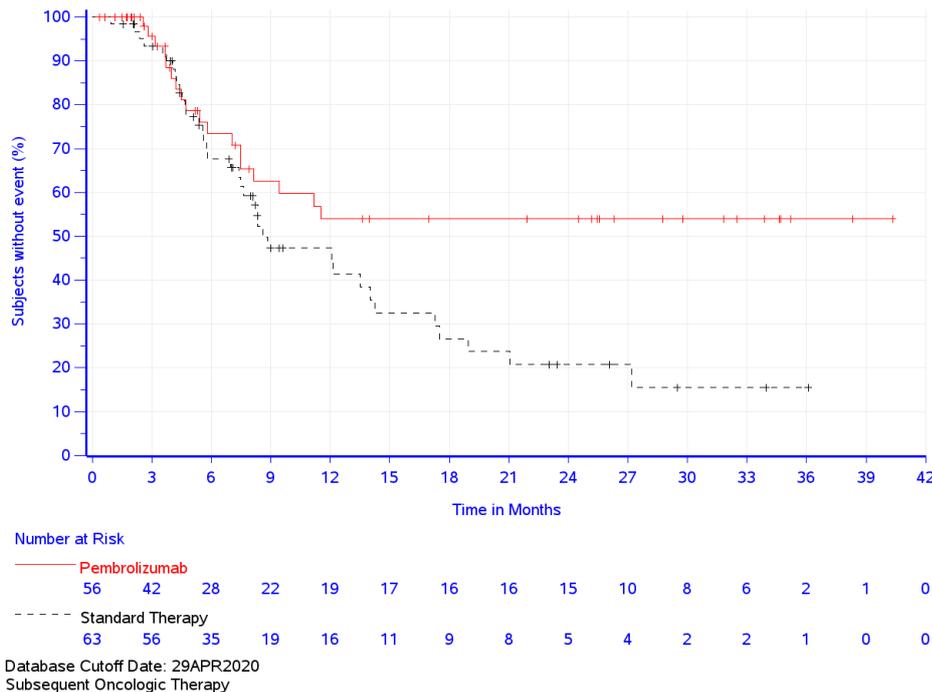


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 361

Ergänzende Analyse

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

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie oder Tod	56	41 (73,2)	7,1 [4,5; 9,4]	63	58 (92,1)	7,4 [5,6; 8,6]	0,76 [0,51; 1,14]	0,188

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron´s Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,51; 1,14]; p = 0,188). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 7,1 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 7,4 Monaten (Tabelle 4-27; Abbildung 5).

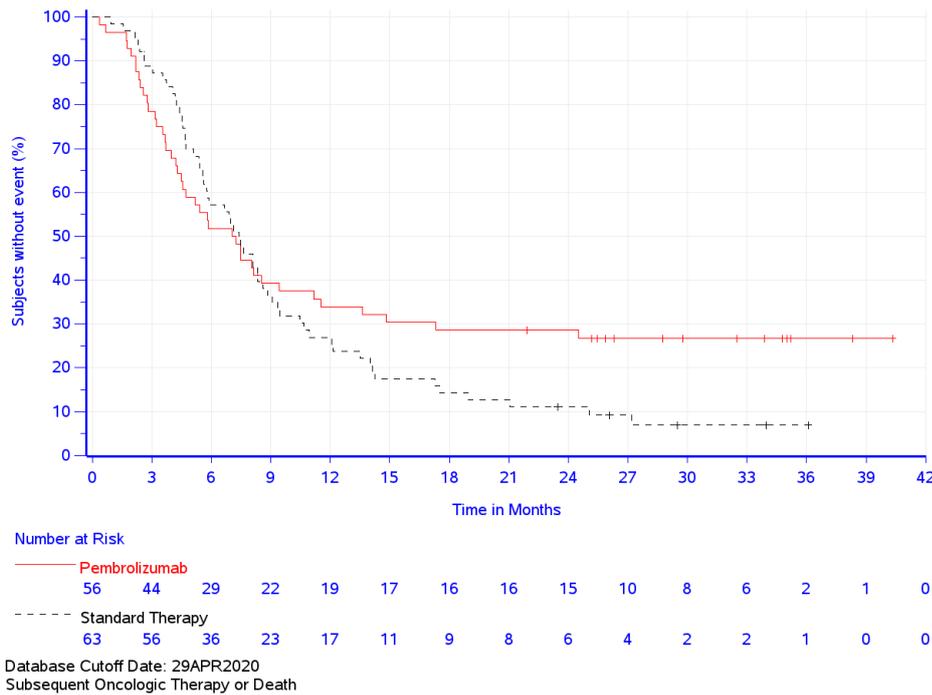


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 361

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

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

Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 361

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^d = 56)	Chemotherapie (N ^d = 63)
Therapieklasse^b		
Therapiebegriff^c		
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	18 (32,1)	37 (58,7)
Anti-PD1/PD-L1 Therapien	0 (0,0)	23 (36,5)
Pembrolizumab	0 (0,0)	15 (23,8)
Durvalumab	0 (0,0)	4 (6,3)
Atezolizumab	0 (0,0)	3 (4,8)
Nivolumab	0 (0,0)	1 (1,6)
Andere	18 (32,1)	14 (22,2)
Gemcitabin	16 (28,6)	6 (9,5)
Carboplatin	13 (23,2)	4 (6,3)
Cisplatin	5 (8,9)	1 (1,6)
Methotrexat	1 (1,8)	3 (4,8)
Paclitaxel	1 (1,8)	2 (3,2)
Doxorubicin	1 (1,8)	1 (1,6)
Vinblastinsulfat	1 (1,8)	1 (1,6)
Epirubicin	0 (0,0)	1 (1,6)
Inhibitor des Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptors (unspezifiziert)	0 (0,0)	1 (1,6)
Prüfpräparat (unspezifiziert)	0 (0,0)	1 (1,6)

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^d = 56)	Chemotherapie (N ^d = 63)
Therapiekategorie ^b Therapiebegriff ^c		
Nedaplatin	0 (0,0)	1 (1,6)
Rogaratinib	0 (0,0)	1 (1,6)
Tegafur (+) Uracil	0 (0,0)	1 (1,6)

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: 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
c: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet
d: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
Die erste Folgetherapie pro Patient ist dargestellt.

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, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 361	<p>Krankheitssymptomatik:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Fragebogens herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> 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, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten^a.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (60) 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</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (15).</p> <p>Gesundheitszustand: Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen. Der <u>EuroQoL-5D (EQ-5D)</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (11). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS.</p> <p>Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über 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 (61). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher 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 (35).</p> <p>Hauptanalyse Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 bzw. um 7 Punkte/10 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtert. Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten 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).</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS 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 und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 18, 27, 36, 45, 54, 66, 78, 90 und 102 erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (29.04.2020) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
a:	<p>Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (7). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 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 361						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	nein ^c	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja	ja	nein ^c	hoch
<p>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.</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der neun Symptomskalen.</p> <p>c: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS ≥ 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß international definierten Kriterien).</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; 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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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 betragen bei den beiden Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 18 betragen 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 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	50	36 (72,0)	1,4 [0,8; 2,1]	55	33 (60,0)	1,4 [0,9; 4,1]	1,10 [0,67; 1,80]	0,697
Übelkeit und Erbrechen	50	18 (36,0)	8,1 [4,2; -]	55	20 (36,4)	Nicht erreicht [2,4; -]	0,74 [0,37; 1,50]	0,406
Schmerzen	50	28 (56,0)	2,3 [0,9; 10,4]	55	24 (43,6)	4,1 [2,1; -]	1,33 [0,75; 2,34]	0,327
Atemnot	50	20 (40,0)	8,9 [2,1; -]	55	28 (50,9)	3,7 [1,6; -]	0,64 [0,35; 1,17]	0,151
Schlaflosigkeit	50	19 (38,0)	9,0 [6,3; -]	55	13 (23,6)	Nicht erreicht [4,7; -]	0,99 [0,45; 2,17]	0,976
Appetitverlust	50	28 (56,0)	3,9 [1,4; 7,9]	55	17 (30,9)	6,1 [6,1; -]	1,92 [1,04; 3,55]	0,038
Verstopfung	50	19 (38,0)	8,1 [2,4; -]	55	21 (38,2)	Nicht erreicht [1,4; -]	0,85 [0,45; 1,61]	0,626
Diarrhö	50	13 (26,0)	Nicht erreicht [8,3; -]	55	17 (30,9)	Nicht erreicht [4,7; -]	0,63 [0,29; 1,36]	0,239
EQ-5D								
VAS (7 Punkte)	50	33 (66,0)	2,0 [1,4; 3,9]	55	32 (58,2)	2,1 [1,4; 4,6]	1,06 [0,64; 1,76]	0,816
VAS (10 Punkte)	50	31 (62,0)	3,4 [1,4; 6,2]	55	27 (49,1)	4,1 [2,1; -]	1,01 [0,58; 1,76]	0,960
a: Datenschnitt: 29. April 2020								
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron´s Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate								
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; VAS: Visuelle Analogskala								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 für die große Mehrzahl der Symptomskalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. In der Symptomskala Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,92 [1,04; 3,55]; $p = 0,038$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-31, Abbildung 11). Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es zu beachten, dass gemäß Studienprotokoll Werte der Patienten im Pembrolizumab-Arm bis Studienende (Woche 102) erfasst wurden, wohingegen die Werte für Patienten im Chemotherapie-Arm nur bis Woche 27 dokumentiert wurden. Zudem sind die Patientenzahlen der für die Nutzenbewertung relevanten Subpopulation sehr klein.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D 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 4-31).

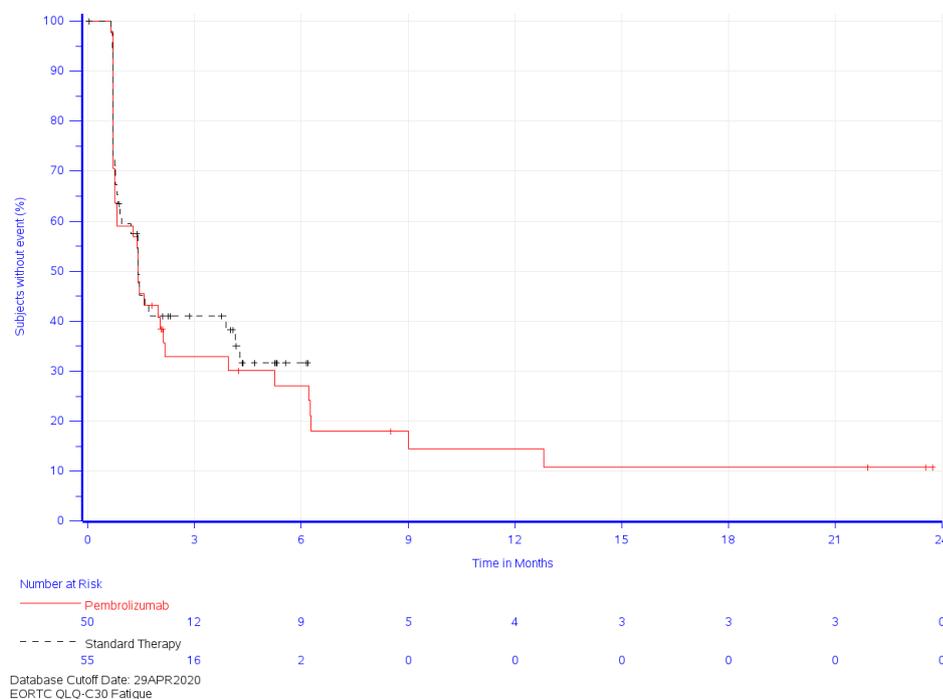


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

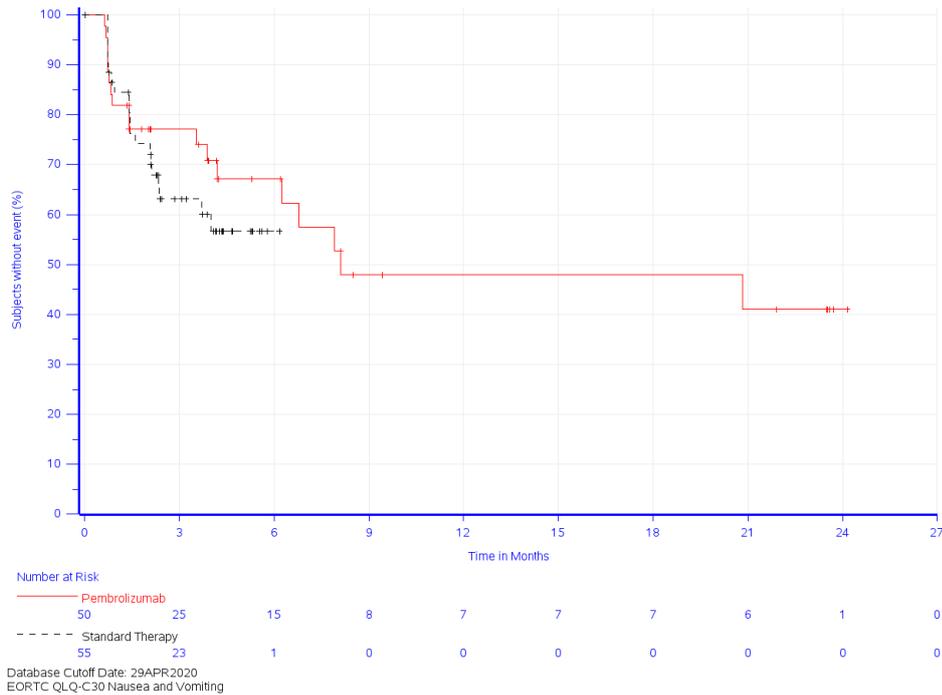


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

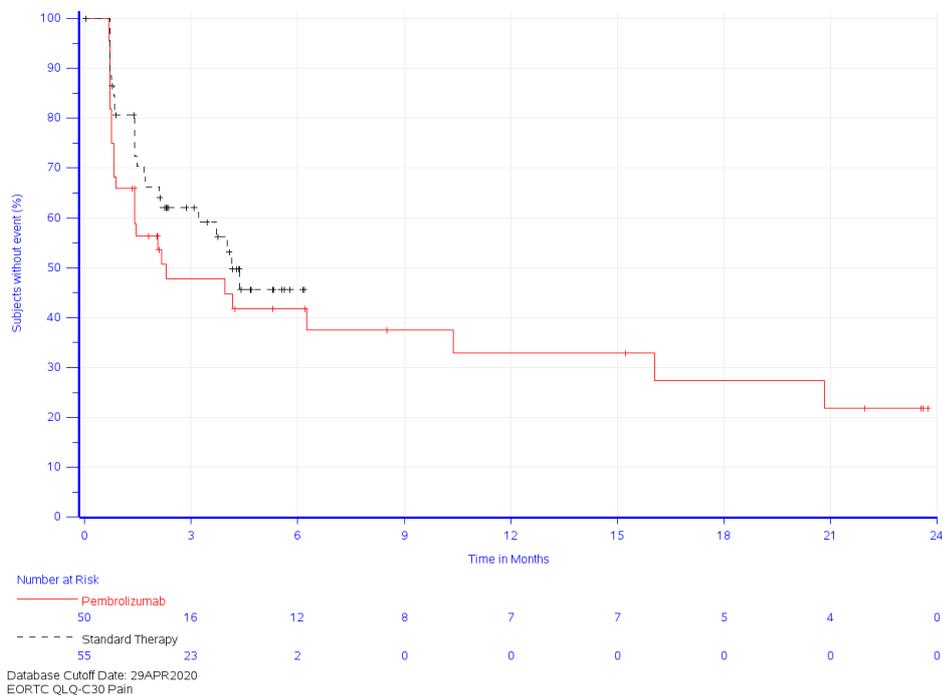


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

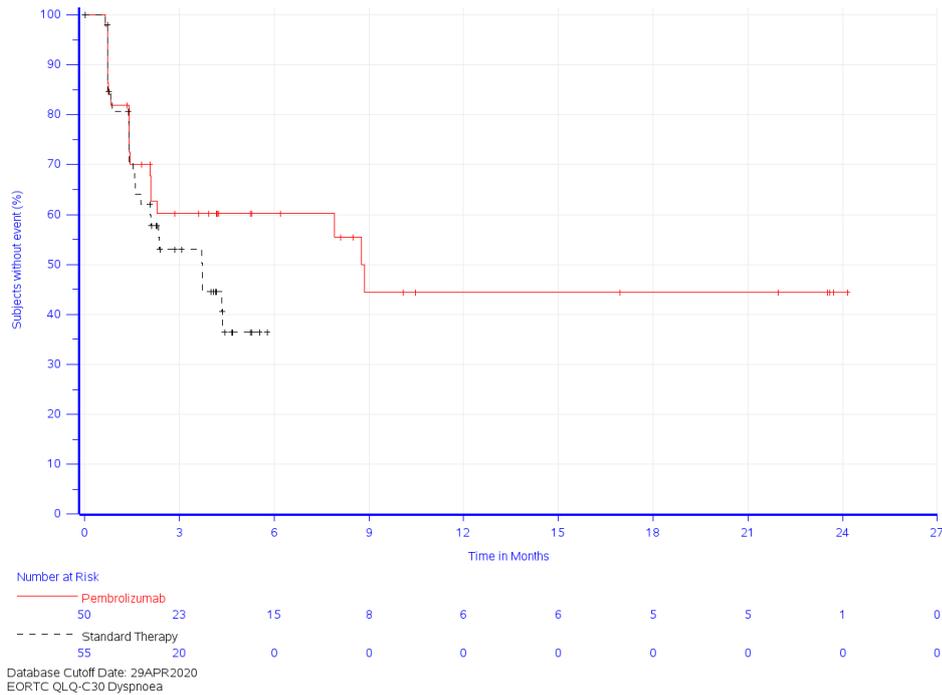


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

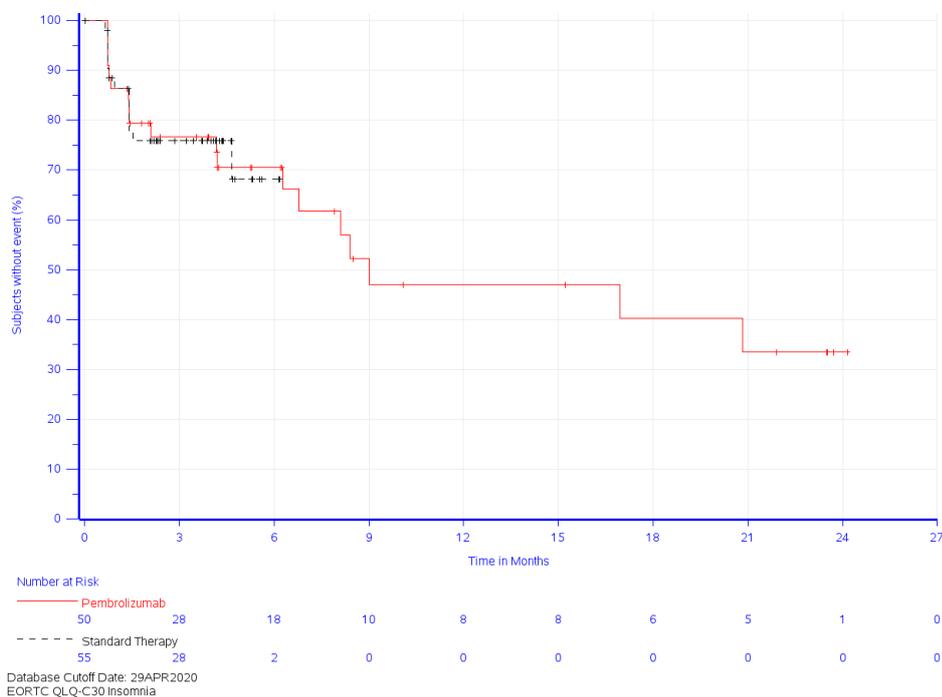


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

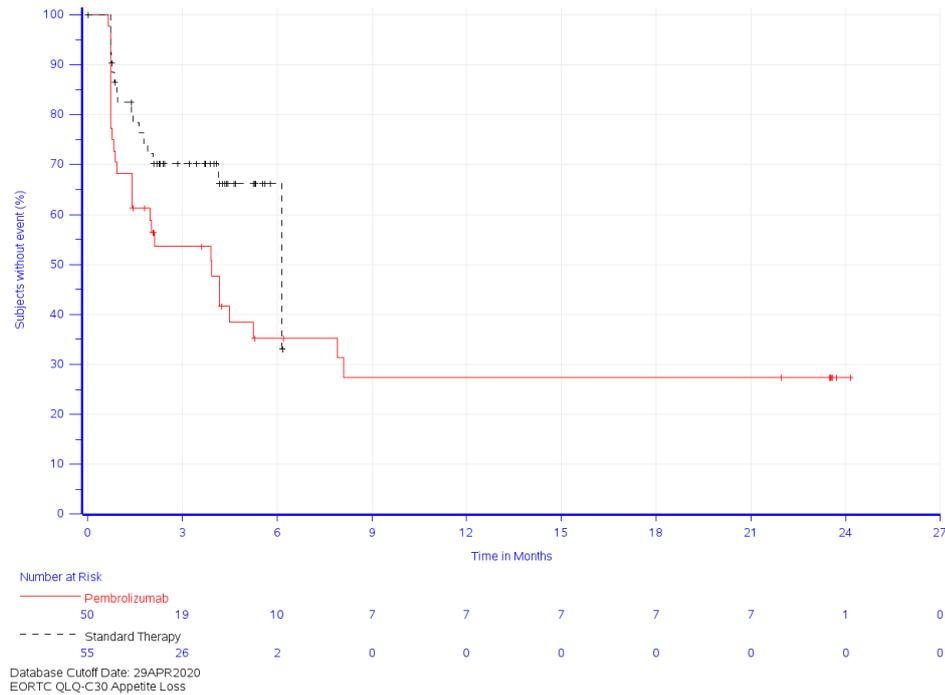


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

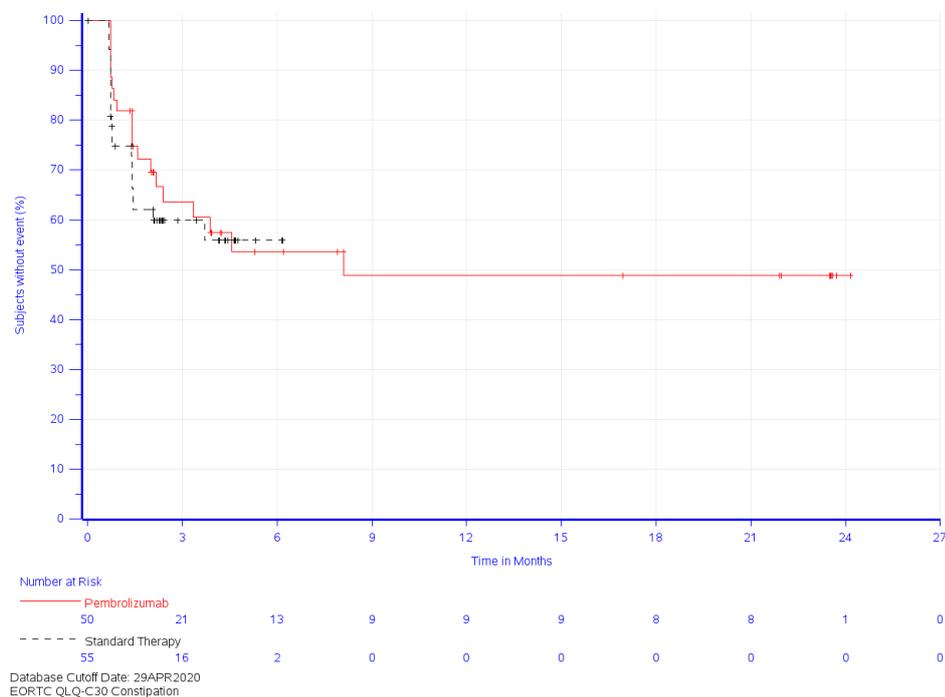


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

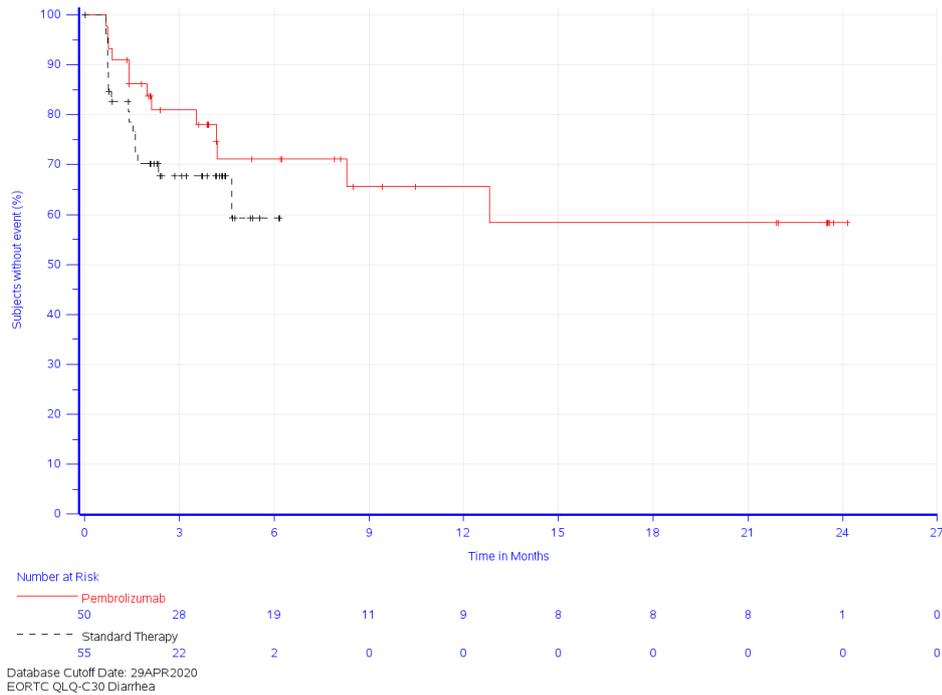


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

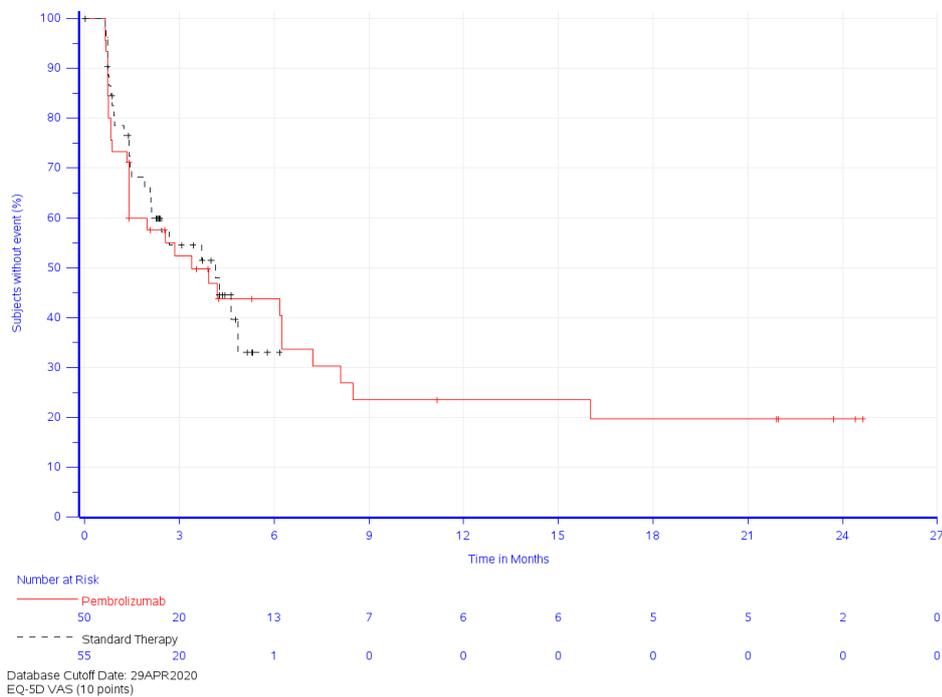


Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS (10 Punkte) aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

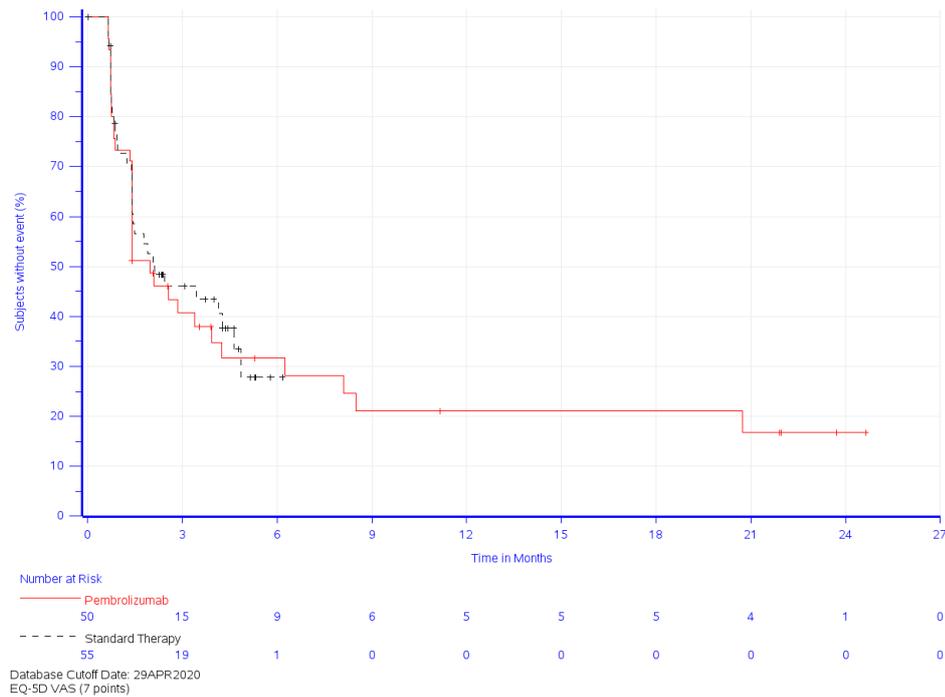


Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die EQ-5D VAS (7 Punkte) aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung über den Studienverlauf

EORTC QLQ-C30

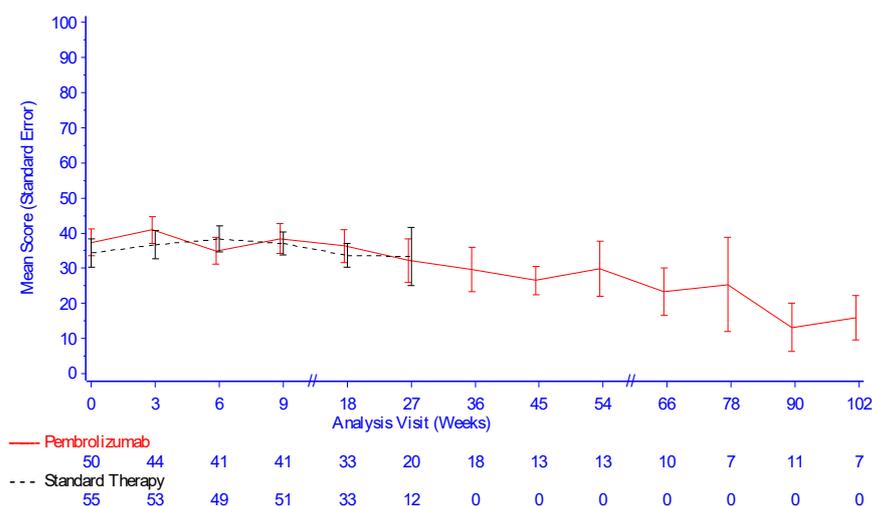
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-32: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	37,3 (26,7)	34,3 (29,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	40,9 (25,0)	36,7 (29,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (11,1; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	35,0 (24,4)	38,3 (26,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	38,5 (27,5)	37,0 (23,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	36,4 (26,8)	33,7 (18,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 77,8
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	32,2 (27,9)	33,3 (28,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	27,8 (11,1; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 88,9
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	29,6 (26,7)	n.a.
Median (Q1; Q3)	27,8 (11,1; 44,4)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	26,5 (14,7)	n.a.
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 44,4	n.a.
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	29,9 (28,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	23,3 (21,2)	n.a.
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 44,4)	n.a.
Min, Max	0; 55,6	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	25,4 (35,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	13,1 (22,7)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 22,2)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	15,9 (16,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 44,4	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020		
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 16: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

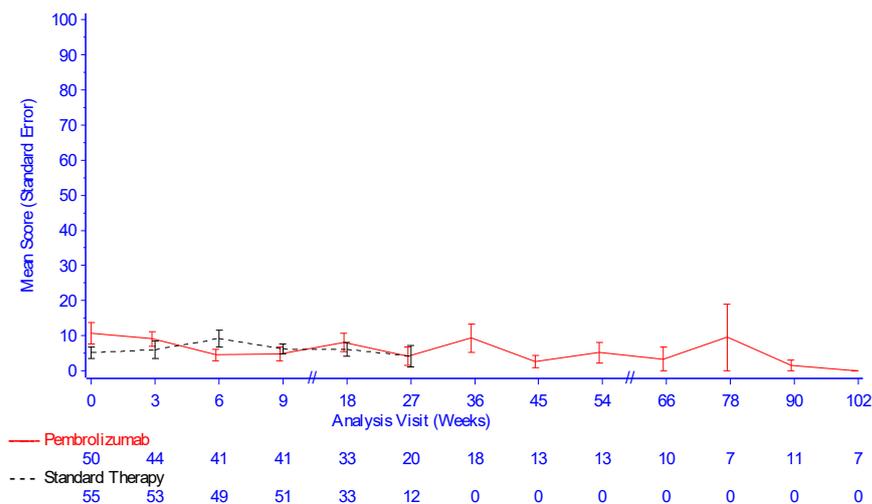
Aus Tabelle 4-32 und Abbildung 16 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Während Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß Studienprotokoll den Fragebogen bis Woche 27 ausfüllten, liegen für Patienten im Pembrolizumab-Arm Ergebnisse bis Woche 102 vor. Wie bei dem Krankheitsbild zu erwarten, nehmen die Werte im Studienverlauf langsam ab. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	10,7 (21,8)	5,2 (12,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 50
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	9,1 (13,7)	6,0 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 100
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	4,5 (10,6)	9,2 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 50	0; 66,7
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	4,9 (12,5)	6,2 (10,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 50	0; 33,3
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	8,1 (15,1)	6,1 (10,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 50	0; 50
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	4,2 (11,9)	4,2 (10,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 33,3
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	9,3 (17,4)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	2,6 (6,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 16,7	n.a.

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	5,1 (10,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	3,3 (10,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	9,5 (25,2)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	1,5 (5,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 16,7	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 0	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 17: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-33 und Abbildung 17 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Während Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß Studienprotokoll den Fragebogen bis Woche 27 ausfüllten, liegen für Patienten im Pembrolizumab-Arm Ergebnisse bis Woche 102 vor. Die Werte bewegen sich durchgehend auf einem niedrigen Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

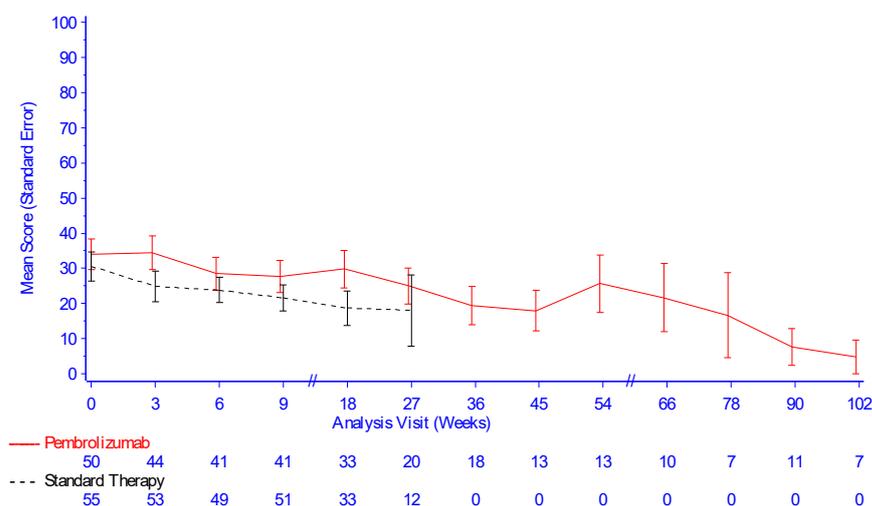
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	34,0 (30,3)	30,6 (30,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 50)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	34,5 (31,4)	24,8 (32,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (8,3; 50)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	28,5 (30,1)	23,8 (25,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 50)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	27,6 (29,0)	21,6 (25,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 50)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	29,8 (30,5)	18,7 (27,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 50)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	25,0 (22,6)	18,1 (35,1)
Median (Q1; Q3)	25 (0; 50)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	19,4 (23,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 83,3	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	17,9 (20,9)	n.a.
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	25,6 (29,4)	n.a.
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	21,7 (30,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 50)	n.a.
Min, Max	0; 83,3	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	16,7 (31,9)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 83,3	n.a.

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	7,6 (17,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 50	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020		
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 18: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

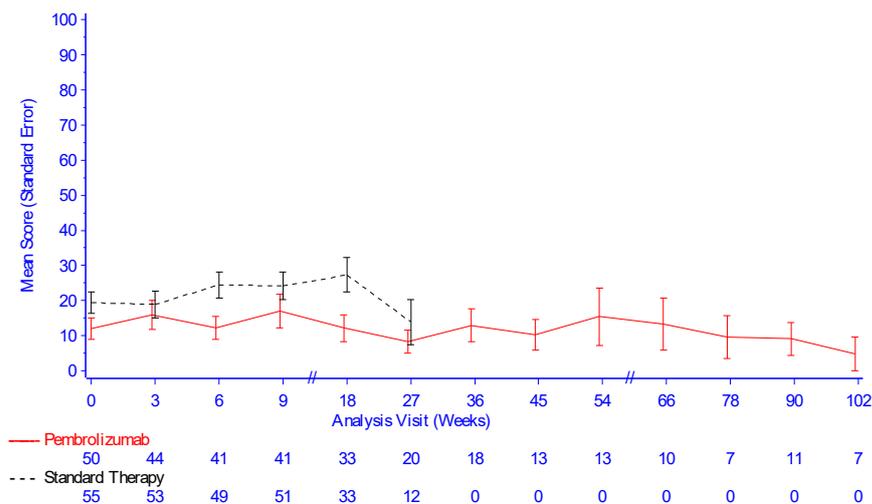
Aus Tabelle 4-34 und Abbildung 18 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Während Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß Studienprotokoll den Fragebogen bis Woche 27 ausfüllten, liegen für Patienten im Pembrolizumab-Arm Ergebnisse bis Woche 102 vor. Wie bei dem Krankheitsbild zu erwarten, nehmen die Werte im Studienverlauf langsam ab. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot

Tabelle 4-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Atemnot	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	12,0 (22,1)	19,4 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	15,9 (27,4)	18,9 (28,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	12,2 (20,8)	24,5 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	17,1 (30,8)	24,2 (27,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	12,1 (21,8)	27,3 (28,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	8,3 (14,8)	13,9 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	13,0 (20,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	10,3 (16,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.

EORTC QLQ-C30 Atemnot	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	15,4 (29,2)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	13,3 (23,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	9,5 (16,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	9,1 (15,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 19: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-35 und Abbildung 19 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, leicht unterscheiden. Während Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß Studienprotokoll den Fragebogen bis Woche 27 ausfüllten, liegen für Patienten im Pembrolizumab-Arm Ergebnisse bis Woche 102 vor. Die Werte bewegen sich im gesamten Studienverlauf auf einem niedrigen Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

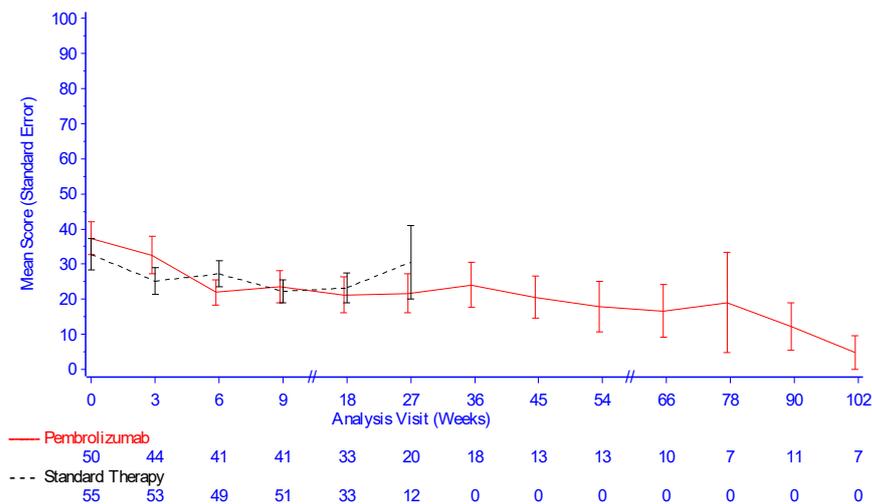
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	37,3 (33,4)	32,7 (33,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	32,6 (35,6)	25,2 (28,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	22,0 (23,1)	27,2 (26,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	23,6 (29,1)	22,2 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	21,2 (29,8)	23,2 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	21,7 (24,8)	30,6 (36,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	24,1 (27,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	20,5 (21,7)	n.a.
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	17,9 (25,9)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	19,0 (37,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	12,1 (22,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020		
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 20: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

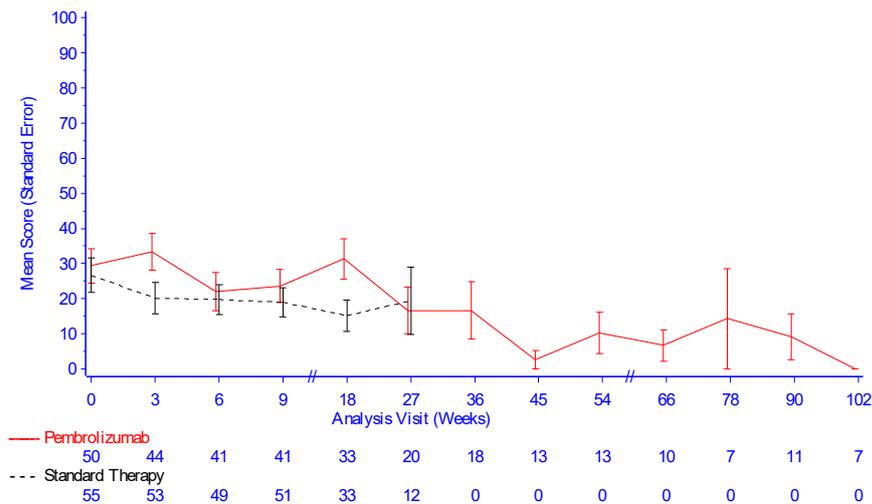
Aus Tabelle 4-36 und Abbildung 20 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Während Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß Studienprotokoll den Fragebogen bis Woche 27 ausfüllten, liegen für Patienten im Pembrolizumab-Arm Ergebnisse bis Woche 102 vor. Wie bei dem Krankheitsbild zu erwarten, nehmen die Werte im Studienverlauf langsam ab. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	29,3 (35,4)	26,7 (35,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 66,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	33,3 (34,5)	20,1 (32,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	22,0 (34,6)	19,7 (29,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	23,6 (30,0)	19,0 (29,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	31,3 (33,3)	15,2 (25,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	16,7 (29,6)	19,4 (33,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	16,7 (34,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	2,6 (9,2)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	10,3 (21,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	6,7 (14,1)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	14,3 (37,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	9,1 (21,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 0	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 21: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-37 und Abbildung 21 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, leicht unterscheiden. Während Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß Studienprotokoll den Fragebogen bis Woche 27 ausfüllten, liegen für Patienten im Pembrolizumab-Arm Ergebnisse bis Woche 102 vor. Wie bei dem Krankheitsbild zu erwarten, nehmen die Werte im Studienverlauf langsam ab. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

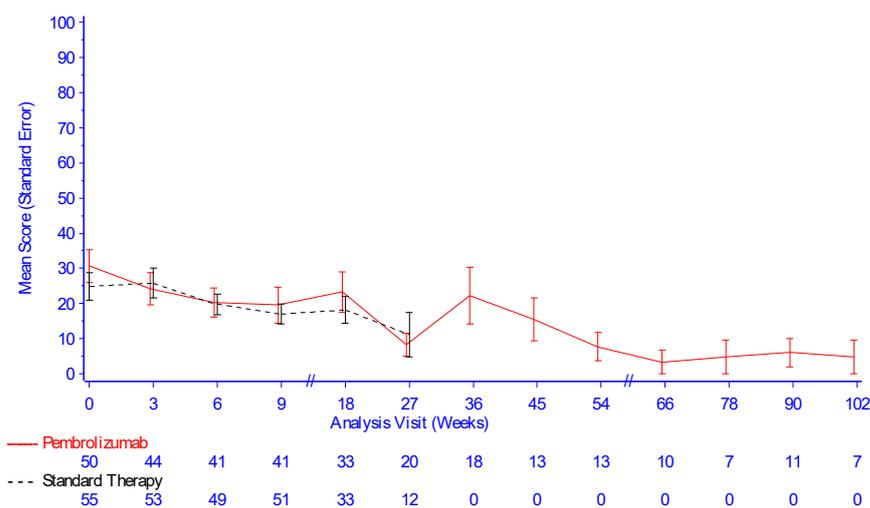
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	30,7 (33,6)	24,8 (28,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	24,2 (30,8)	25,8 (31,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	20,3 (26,7)	19,7 (20,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	19,5 (33,3)	17,0 (20,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	23,2 (32,8)	18,2 (22,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	8,3 (14,8)	11,1 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	22,2 (34,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 66,7)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	15,4 (22,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	7,7 (14,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	3,3 (10,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	6,1 (13,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020		
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 22: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

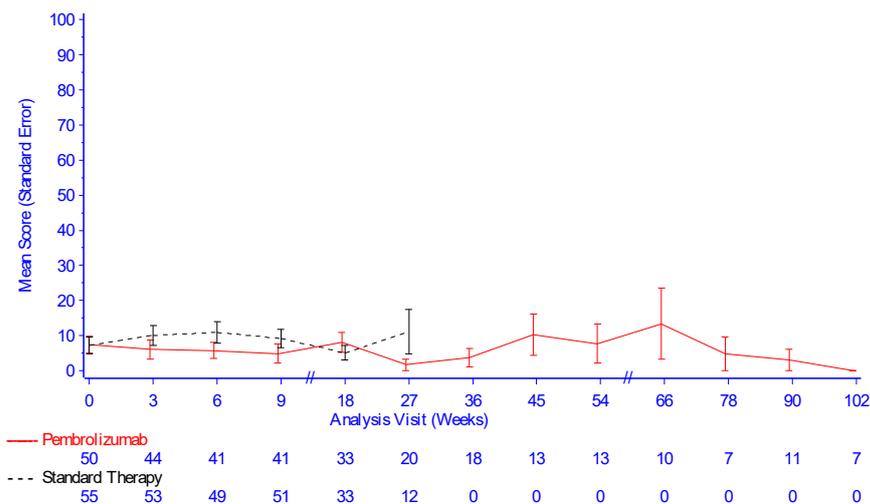
Aus Tabelle 4-38 und Abbildung 22 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Während Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß Studienprotokoll den Fragebogen bis Woche 27 ausfüllten, liegen für Patienten im Pembrolizumab-Arm Ergebnisse bis Woche 102 vor. Wie bei dem Krankheitsbild zu erwarten, nehmen die Werte im Studienverlauf langsam ab. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	7,3 (16,9)	7,3 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	6,1 (18,0)	10,1 (20,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	5,7 (14,7)	10,9 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	4,9 (17,6)	9,2 (18,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	8,1 (16,7)	5,1 (12,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	1,7 (7,5)	11,1 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	3,7 (10,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	10,3 (21,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	7,7 (20,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 66,7	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	13,3 (32,2)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	4,8 (12,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	3,0 (10,1)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 33,3	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	n.a.
Min, Max	0; 0	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 23: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-39 und Abbildung 23 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Während Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß Studienprotokoll den Fragebogen bis Woche 27 ausfüllten, liegen für Patienten im Pembrolizumab-Arm Ergebnisse bis Woche 102 vor. Die Werte bewegen sich im Studienverlauf auf einem niedrigen Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

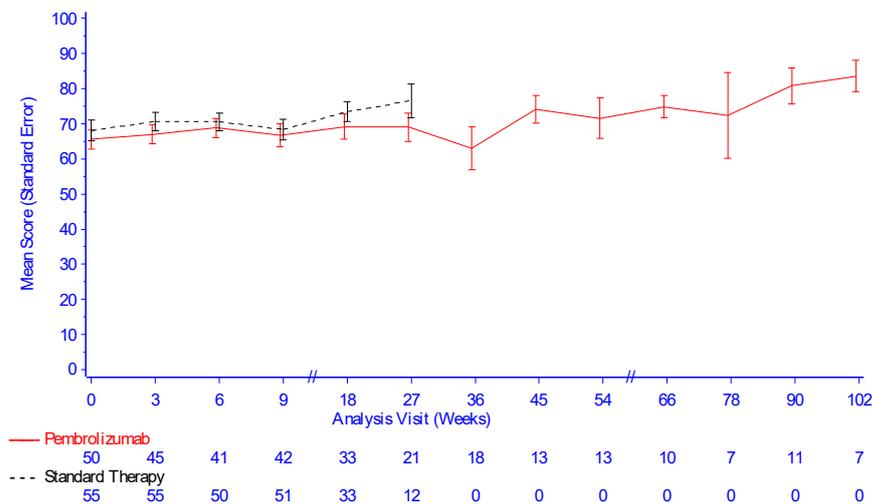
EQ-5D VAS

Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	65,6 (18,9)	68,1 (21,5)
Median (Q1; Q3)	69 (50; 81)	75 (50; 85)
Min, Max	21; 100	15; 100
Woche 3		
N ^c	45	55
Mittelwert (SD)	67,0 (18,4)	70,7 (19,3)
Median (Q1; Q3)	70 (50; 80)	75 (55; 85)
Min, Max	30; 96	25; 100

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 6		
N ^c	41	50
Mittelwert (SD)	68,8 (17,5)	70,6 (17,5)
Median (Q1; Q3)	70 (60; 80)	75 (58; 81)
Min, Max	19; 97	25; 100
Woche 9		
N ^c	42	51
Mittelwert (SD)	66,7 (21,1)	68,4 (20,6)
Median (Q1; Q3)	70 (50; 80)	71 (50; 85)
Min, Max	5; 100	10; 99
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	69,2 (20,8)	73,5 (16,4)
Median (Q1; Q3)	71 (51; 88)	79 (60; 85)
Min, Max	27; 97	40; 100
Woche 27		
N ^c	21	12
Mittelwert (SD)	69,1 (18,5)	76,6 (16,4)
Median (Q1; Q3)	70 (58; 80)	80 (67,5; 90)
Min, Max	30; 100	38; 95
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	63,1 (26,1)	n.a.
Median (Q1; Q3)	63 (50; 80)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	74,2 (14,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	80 (68; 80)	n.a.
Min, Max	50; 95	n.a.
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	71,6 (20,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	75 (62; 90)	n.a.
Min, Max	30; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	74,9 (10,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	80 (69; 80)	n.a.
Min, Max	59; 90	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	72,4 (32,2)	n.a.
Median (Q1; Q3)	86 (70; 90)	n.a.
Min, Max	2; 94	n.a.

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	80,8 (16,9)	n.a.
Median (Q1; Q3)	90 (75; 90)	n.a.
Min, Max	40; 95	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	83,6 (11,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	90 (80; 90)	n.a.
Min, Max	60; 95	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020		
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 24: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-40 und Abbildung 24 ist ersichtlich, dass sich die Werte der EQ-5D VAS zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Während Patienten im Chemotherapie-Arm gemäß Studienprotokoll den Fragebogen bis Woche 27 ausfüllten, liegen für Patienten im Pembrolizumab-Arm Ergebnisse bis Woche 102 vor. Im Zeitverlauf steigen die Werte in beiden Behandlungsarmen leicht an. 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, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 361	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen 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.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (60) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (15).</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich der Patient von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtert.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensuriert. Patienten ohne</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen 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.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 3, 6, 9, 18, 27, 36, 45, 54, 66, 78, 90 und 102 erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (29.04.2020) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-42: 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 361						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	nein ^c	hoch
<p>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.</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen.</p> <p>c: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS ≥ 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß international definierten Kriterien).</p> <p>CPS: Combined Positive Score; 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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>						

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 betragen bei den Fragebögen (EORTC QLQ-C30) bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 18 betragen 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-G.

Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, so dass 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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	50	28 (56,0)	5,3 [2,1; 8,1]	55	29 (52,7)	4,1 [1,4; -]	0,74 [0,42; 1,30]	0,294
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	50	32 (64,0)	3,5 [0,8; 5,3]	55	29 (52,7)	3,1 [1,4; -]	1,09 [0,64; 1,85]	0,748
Rollenfunktion	50	30 (60,0)	2,0 [0,8; 6,8]	55	30 (54,5)	1,9 [1,4; -]	1,10 [0,65; 1,86]	0,728
Emotionale Funktion	50	14 (28,0)	Nicht erreicht [2,4; -]	55	14 (25,5)	Nicht erreicht [4,4; -]	1,18 [0,55; 2,52]	0,669
Kognitive Funktion	50	24 (48,0)	5,1 [2,2; 18,4]	55	28 (50,9)	2,2 [1,4; -]	0,70 [0,40; 1,25]	0,232
Soziale Funktion	50	30 (60,0)	3,5 [1,4; 6,8]	55	24 (43,6)	4,4 [1,7; -]	1,23 [0,70; 2,17]	0,478
a: Datenschnitt: 29. April 2020								
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron´s Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate								
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; QoL: Quality of Life								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie (Tabelle 4-43).

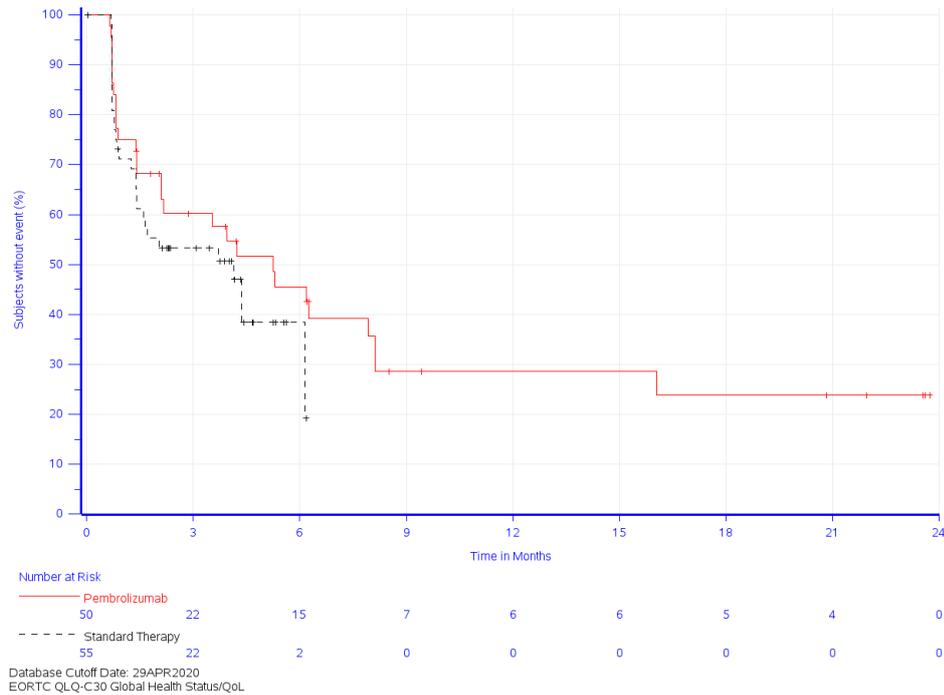


Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Globaler Gesundheitsstaats des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

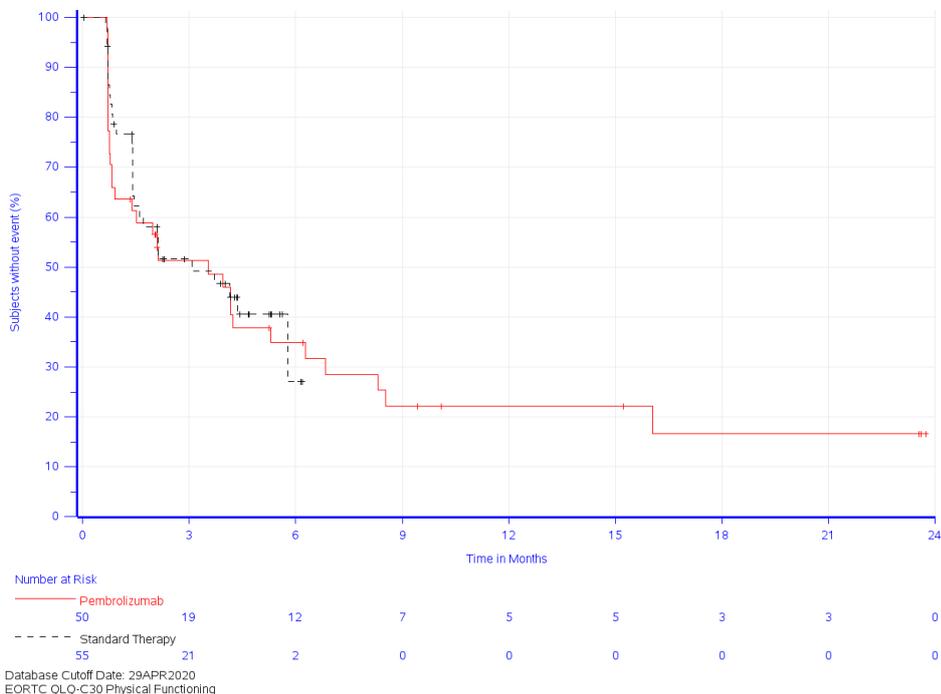


Abbildung 26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

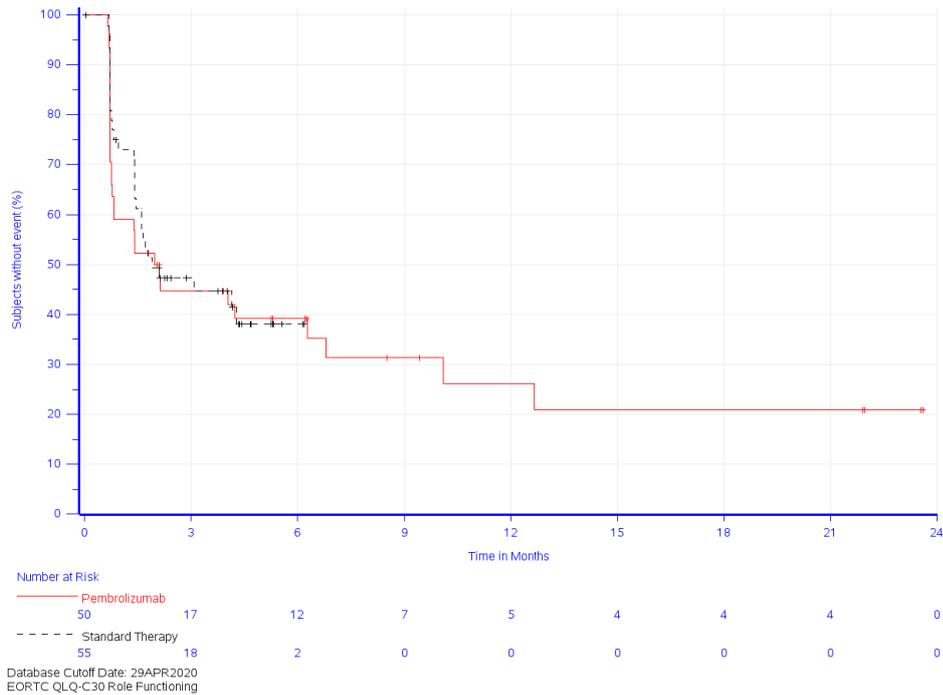


Abbildung 27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

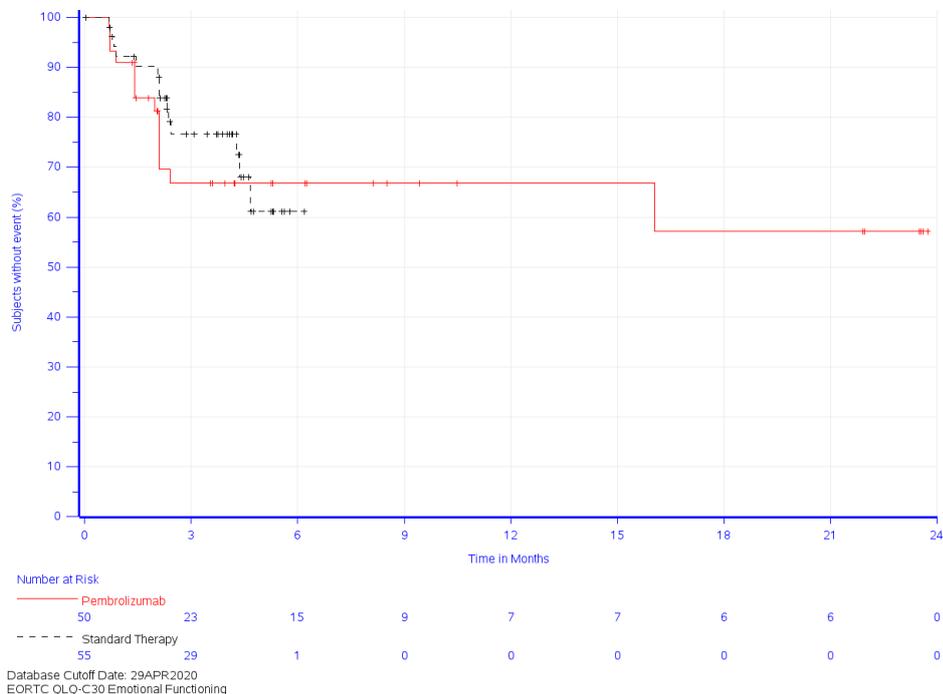


Abbildung 28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

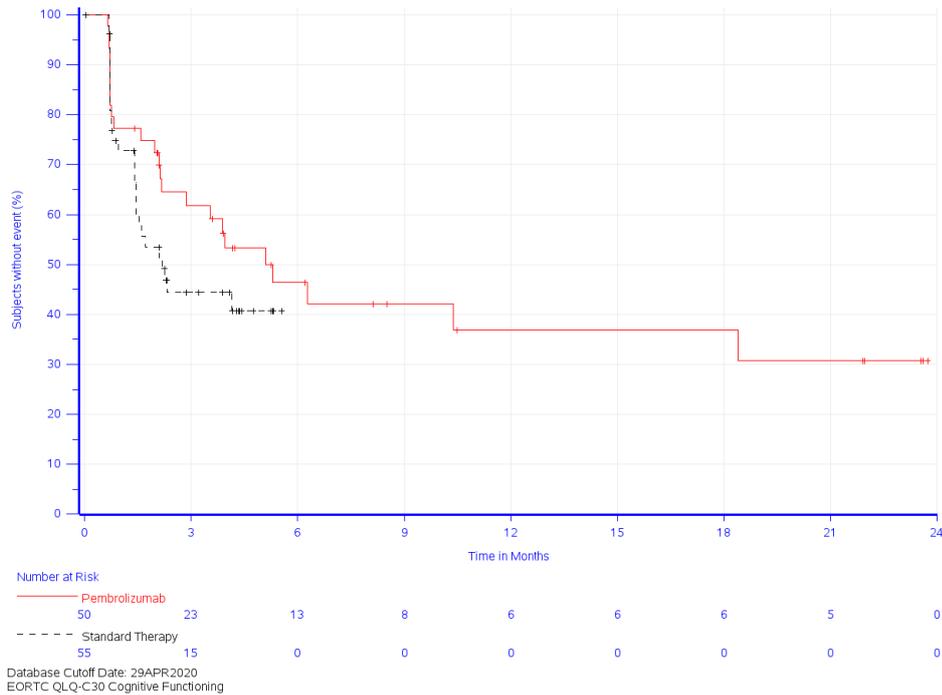


Abbildung 29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

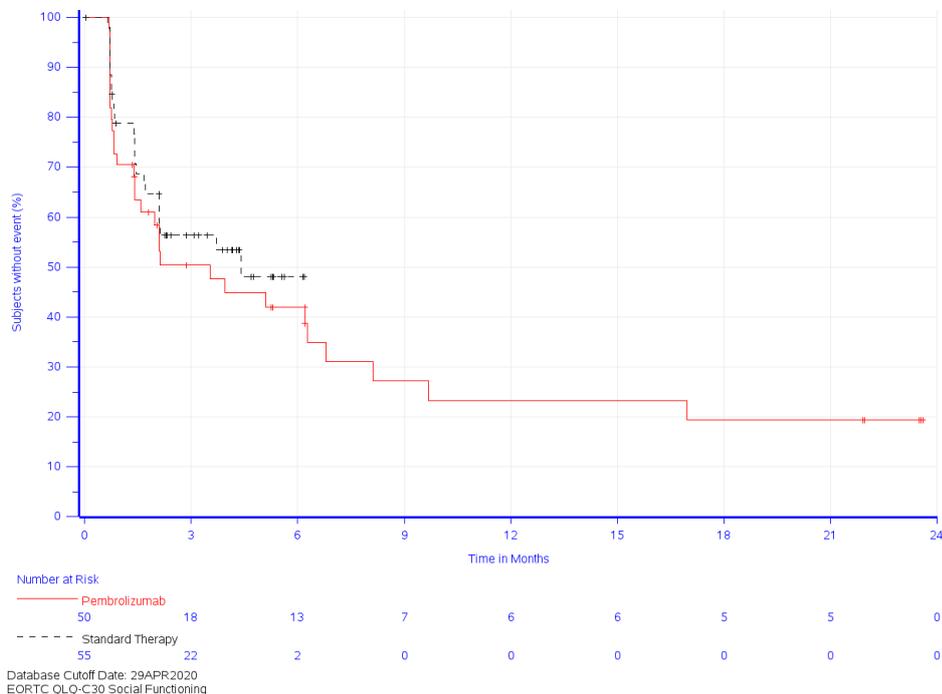


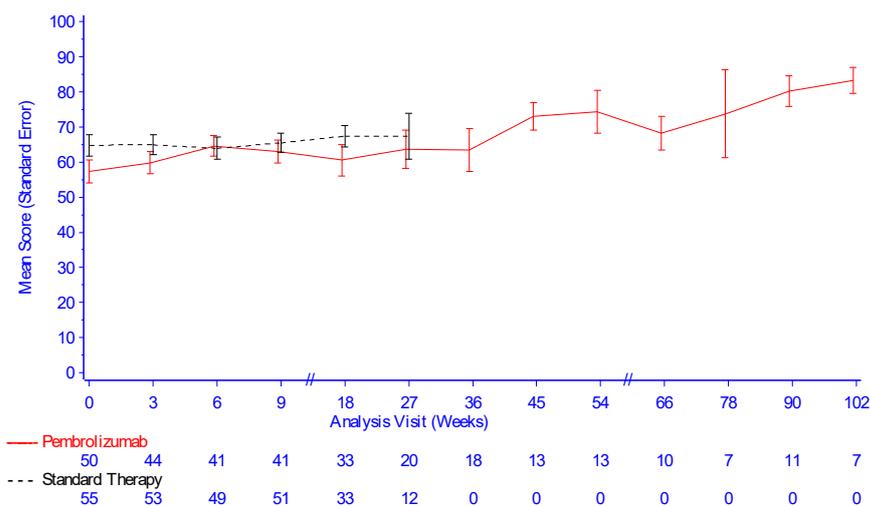
Abbildung 30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertung über den Studienverlauf**EORTC QLQ-C30****EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus**

Tabelle 4-44: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	57,3 (22,9)	64,8 (22,4)
Median (Q1; Q3)	54,2 (33,3; 75)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	8,3; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	59,8 (21,4)	64,9 (20,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 75)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	64,6 (19,3)	63,9 (22,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 75)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	63,0 (21,3)	65,5 (20,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 75)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	8,3; 100	16,7; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	60,6 (25,8)	67,4 (17,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	63,8 (24,5)	67,4 (22,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (62,5; 83,3)
Min, Max	8,3; 100	16,7; 91,7
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	63,4 (26,2)	n.a.
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	73,1 (14,1)	n.a.
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	n.a.
Min, Max	50; 100	n.a.
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	74,4 (21,9)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	n.a.
Min, Max	16,7; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	68,3 (15,1)	n.a.
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	n.a.
Min, Max	33,3; 83,3	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	73,8 (33,1)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 83,3)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	80,3 (14,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	n.a.
Min, Max	50; 100	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	83,3 (9,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 83,3)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 31: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-44 und Abbildung 31 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und steigen leicht an. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

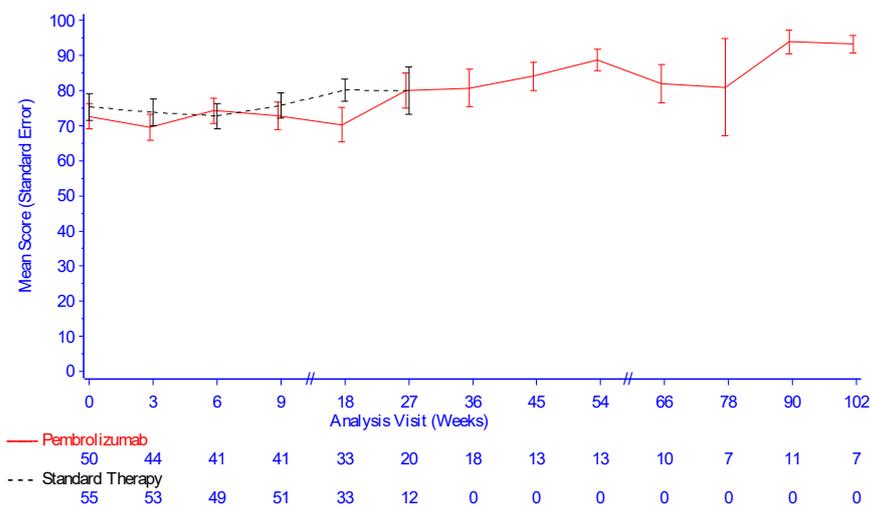
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	72,7 (25,4)	75,4 (28,4)
Median (Q1; Q3)	80 (60; 93,3)	86,7 (60; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	69,5 (24,8)	73,8 (27,9)
Median (Q1; Q3)	80 (50; 86,7)	86,7 (53,3; 93,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	74,3 (23,3)	72,8 (25,1)
Median (Q1; Q3)	80 (66,7; 86,7)	80 (53,3; 93,3)
Min, Max	0; 100	13,3; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	72,8 (25,0)	75,8 (26,0)
Median (Q1; Q3)	80 (60; 93,3)	86,7 (60; 93,3)
Min, Max	6,7; 100	0; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	70,3 (27,9)	80,2 (18,0)
Median (Q1; Q3)	80 (53,3; 93,3)	80 (73,3; 93,3)
Min, Max	0; 100	20; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	80,0 (22,5)	80,0 (23,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	83,3 (73,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	20; 100
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	80,7 (22,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	13,3; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	84,1 (14,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	n.a.
Min, Max	53,3; 100	n.a.
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	88,7 (11,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	86,7 (86,7; 100)	n.a.
Min, Max	60; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	82,0 (17,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	n.a.
Min, Max	40; 100	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	81,0 (36,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (80; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	93,9 (11,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (86,7; 100)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	93,3 (6,7)	n.a.
Median (Q1; Q3)	93,3 (86,7; 100)	n.a.
Min, Max	86,7; 100	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 32: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

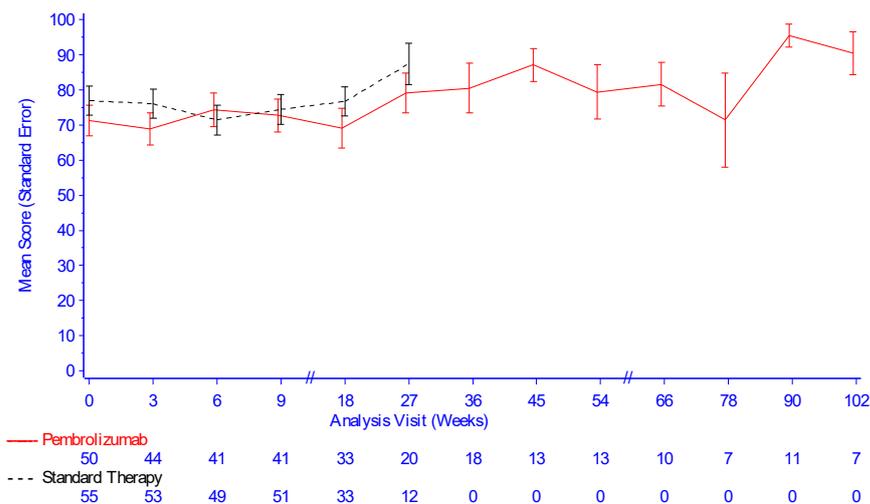
Aus Tabelle 4-45 und Abbildung 32 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und steigen leicht an. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-46: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	71,3 (30,7)	77,0 (30,5)
Median (Q1; Q3)	75 (50; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	68,9 (30,6)	76,1 (30,0)
Median (Q1; Q3)	75 (50; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	74,4 (31,0)	71,4 (29,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (50; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	72,8 (30,0)	74,5 (30,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	69,2 (32,8)	76,8 (23,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	79,2 (25,3)	87,5 (20,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	80,6 (29,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	87,2 (16,9)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	n.a.
Min, Max	50; 100	n.a.

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	79,5 (28,2)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	81,7 (20,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	50; 100	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	71,4 (35,6)	n.a.
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	95,5 (10,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (100; 100)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	90,5 (16,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 33: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-46 und Abbildung 33 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und steigen leicht an. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

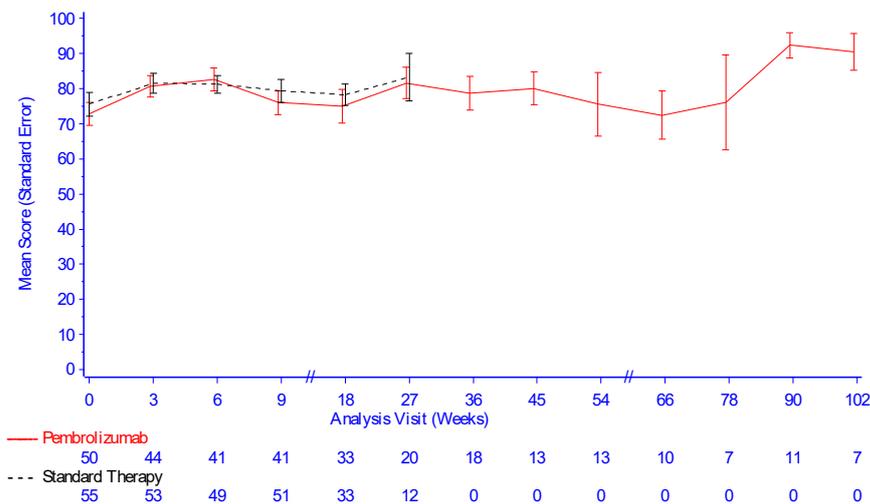
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-47: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	72,8 (23,7)	75,6 (24,7)
Median (Q1; Q3)	79,2 (58,3; 91,7)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	80,7 (20,2)	81,6 (20,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (70,8; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	25; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	82,7 (20,9)	81,3 (17,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	8,3; 100	41,7; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	76,0 (22,1)	79,4 (23,1)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	75,0 (27,2)	78,3 (17,4)
Median (Q1; Q3)	75 (58,3; 100)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0; 100	41,7; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	81,7 (20,0)	83,3 (23,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	91,7 (79,2; 100)
Min, Max	33,3; 100	25; 100
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	78,7 (20,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	79,2 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	33,3; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	80,1 (16,9)	n.a.
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	50; 100	n.a.
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	75,6 (32,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (58,3; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	72,5 (21,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	70,8 (58,3; 91,7)	n.a.
Min, Max	41,7; 100	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	76,2 (35,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	92,4 (12,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	90,5 (14,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (75; 100)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 34: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

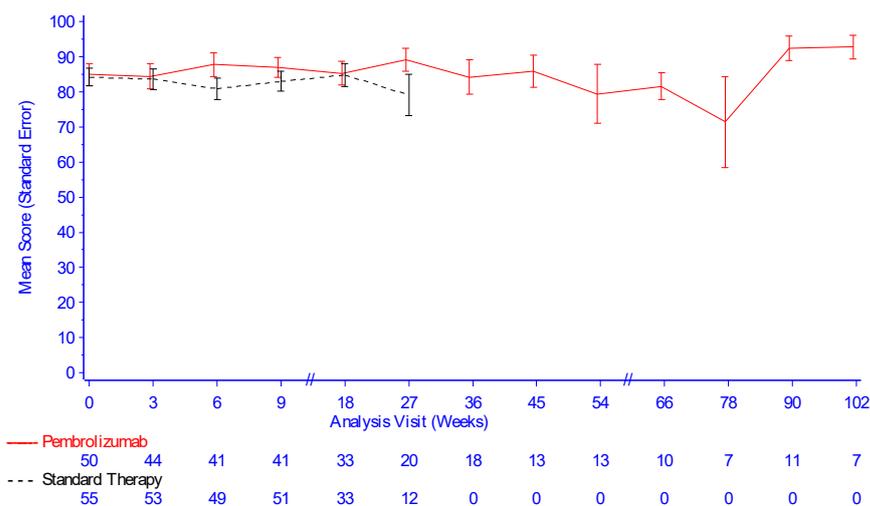
Aus Tabelle 4-47 und Abbildung 34 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und steigen leicht an. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	85,0 (22,4)	84,2 (18,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100)	83,3 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	84,5 (23,7)	83,6 (20,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	87,8 (22,1)	81,0 (21,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	87,0 (18,5)	83,0 (20,1)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	85,4 (19,0)	84,8 (18,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100)	83,3 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	89,2 (14,6)	79,2 (20,3)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (58,3; 100)
Min, Max	50; 100	50; 100
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	84,3 (21,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100)	n.a.
Min, Max	16,7; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	85,9 (16,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100)	n.a.
Min, Max	50; 100	n.a.

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	79,5 (30,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	81,7 (12,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	71,4 (34,3)	n.a.
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	92,4 (11,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	92,9 (8,9)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	n.a.
Min, Max	83,3; 100	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 35: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-48 und Abbildung 35 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und bewegen sich auf einem hohen Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

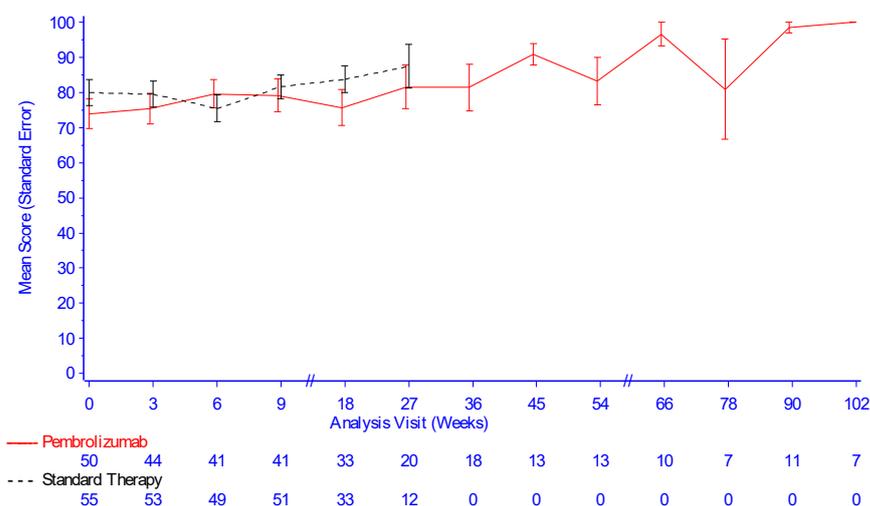
EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-49: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Baseline		
N ^c	50	55
Mittelwert (SD)	74,0 (30,3)	80,0 (27,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 3		
N ^c	44	53
Mittelwert (SD)	75,4 (29,1)	79,6 (26,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 6		
N ^c	41	49
Mittelwert (SD)	79,7 (25,7)	75,5 (26,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 9		
N ^c	41	51
Mittelwert (SD)	79,3 (29,8)	81,7 (24,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 18		
N ^c	33	33
Mittelwert (SD)	75,8 (29,2)	83,8 (22,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 27		
N ^c	20	12
Mittelwert (SD)	81,7 (27,5)	87,5 (21,5)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (75; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 36		
N ^c	18	0
Mittelwert (SD)	81,5 (28,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.
Woche 45		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	91,0 (11,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
Woche 54		
N ^c	13	0
Mittelwert (SD)	83,3 (24,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	16,7; 100	n.a.
Woche 66		
N ^c	10	0
Mittelwert (SD)	96,7 (10,5)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (100; 100)	n.a.
Min, Max	66,7; 100	n.a.
Woche 78		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	81,0 (37,8)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	n.a.
Min, Max	0; 100	n.a.

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 361 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 55	Chemotherapie N ^b = 62
Woche 90		
N ^c	11	0
Mittelwert (SD)	98,5 (5,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (100; 100)	n.a.
Min, Max	83,3; 100	n.a.
Woche 102		
N ^c	7	0
Mittelwert (SD)	100,0 (0,0)	n.a.
Median (Q1; Q3)	100 (100; 100)	n.a.
Min, Max	100; 100	n.a.
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 36: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 361 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-49 und Abbildung 36 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, und den Patienten, die Chemotherapie erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und steigen leicht an. 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, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 361	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>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.</p> <p>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 kausalen Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>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.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 einem anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>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 Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>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.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (29.04.2020) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten 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 361						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
<p>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 \geq 0) der Studie KEYNOTE 361, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren, umfasst die ASaT-Population im Interventionsarm 56 Patienten und im Kontrollarm 62 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 56 Patienten dem Interventionsarm und 63 Patienten dem Kontrollarm zugeordnet.</p> <p>b: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS \geq 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß international definierten Kriterien).</p> <p>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</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (59). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der ASaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

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

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse	55	53 (96,4)	0,6 [0,2; 0,7]	62	62 (100,0)	0,2 [0,1; 0,3]	0,50 [0,34; 0,75]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55	30 (54,5)	4,9 [3,1; -]	62	25 (40,3)	Nicht erreicht [3,1; -]	1,24 [0,72; 2,14]	0,431
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	40 (72,7)	3,6 [1,9; 5,3]	62	55 (88,7)	1,1 [0,7; 1,9]	0,36 [0,23; 0,58]	< 0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	55	11 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	62	7 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,48; 3,63]	0,597

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,34; 0,75]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 0,6 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 0,2 Monaten (Tabelle 4-52; Abbildung 37).

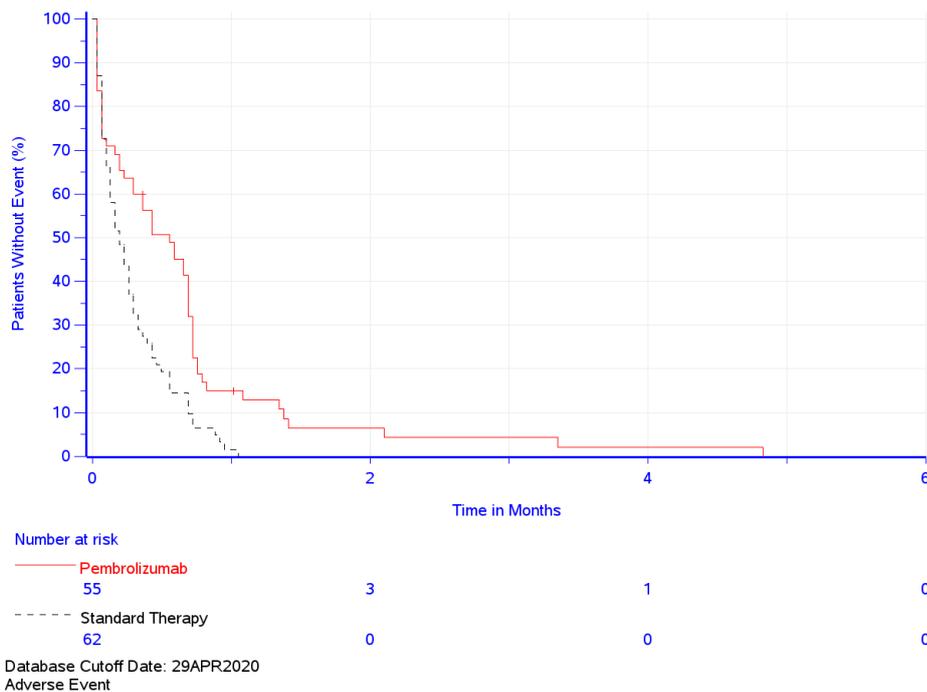


Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 361

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,24 [0,72; 2,14]; $p = 0,431$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 4,9 Monaten und wurde bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, noch nicht erreicht (Tabelle 4-52; Abbildung 38).

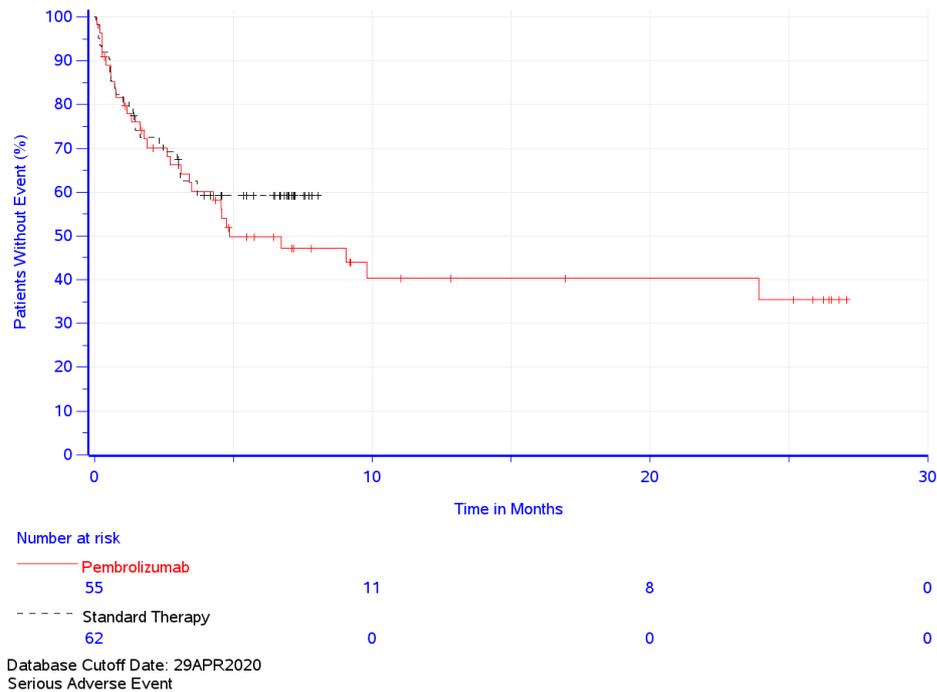


Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 361

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,23; 0,58]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 3,6 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 1,1 Monaten (Tabelle 4-52; Abbildung 39).

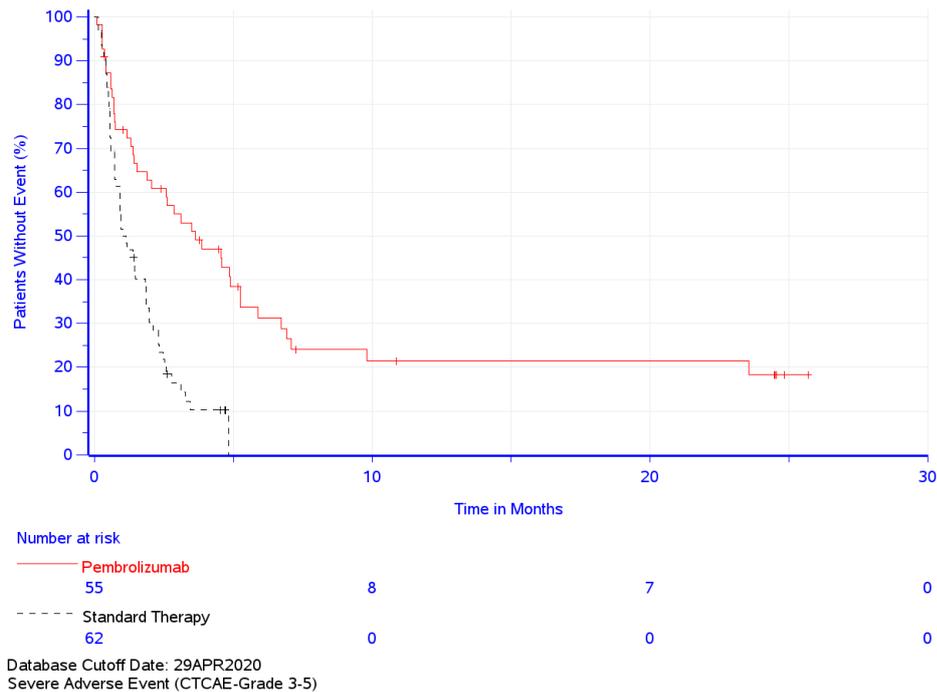


Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 361

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,32 [0,48; 3,63]; $p = 0,597$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, als auch bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-52; Abbildung 40).

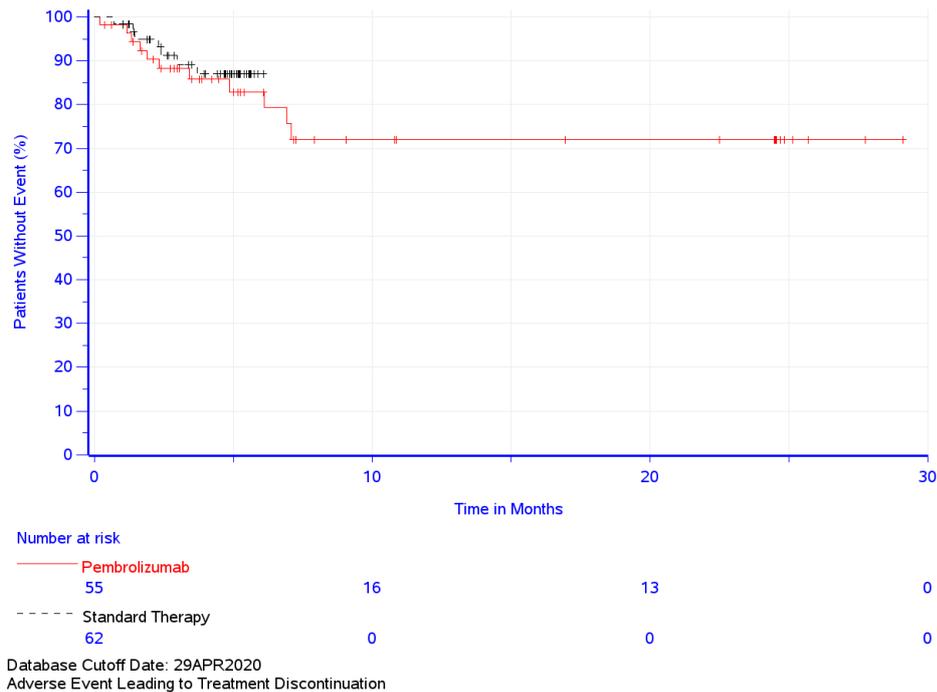


Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 361

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, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 361	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-50 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>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.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (29.04.2020) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p> <p>ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) 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 361						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
<p>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 \geq 10) der Studie KEYNOTE 361, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren, umfasst die ASaT-Population im Interventionsarm 55 Patienten und im Kontrollarm 62 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 55 Patienten dem Interventionsarm und 63 Patienten dem Kontrollarm zugeordnet.</p> <p>b: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS \geq 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß international definierten Kriterien).</p> <p>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: Systemorganklasse</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (59). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) 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 Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-5 beschriebenen Vorgehen.

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab (N ^b =55)		Chemotherapie (N ^b =62)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (38,2)	10,5 [5,7; -]	55 (88,7)	1,0 [0,7; 1,4]	0,19 [0,11; 0,33]	< 0,001	< 0,001
Anaemie	21 (38,2)	19,7 [5,7; -]	49 (79,0)	1,4 [1,2; 2,2]	0,26 [0,15; 0,46]	< 0,001	< 0,001
Neutropenie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	27 (43,5)	Nicht erreicht [1,9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Thrombozytopenie	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	19 (30,6)	Nicht erreicht [4,8; -]	0,05 [0,01; 0,37]	0,003	0,005
Herzerkrankungen	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,79 [0,50; 6,34]	0,369	0,593
Endokrine Erkrankungen	10 (18,2)	Nicht erreicht [8,4; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,003	0,013
Hypothyreose	8 (14,5)	Nicht erreicht [13,9; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,011	0,015
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (54,5)	5,6 [2,3; 8,0]	44 (71,0)	0,9 [0,3; 1,6]	0,39 [0,23; 0,64]	< 0,001	0,002
Verstopfung	13 (23,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,37; 1,56]	0,455	n.a.
Diarrhoe	12 (21,8)	24,6 [9,8; -]	17 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,17; 1,01]	0,054	n.a.
Uebelkeit	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	18 (29,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,12; 0,78]	0,013	n.a.
Erbrechen	6 (10,9)	Nicht erreicht [16,4; -]	9 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,36 [0,10; 1,34]	0,129	n.a.

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

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab (N ^b =55)		Chemotherapie (N ^b =62)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	40 (72,7)	1,4 [0,8; 2,8]	45 (72,6)	1,3 [0,7; 2,4]	0,90 [0,59; 1,38]	0,630	0,727
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (72,7)	1,4 [0,8; 2,8]	45 (72,6)	1,3 [0,7; 2,4]	0,90 [0,59; 1,38]	0,630	0,727
Asthenie	12 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (21,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,39; 2,01]	0,774	n.a.
Erschöpfung	18 (32,7)	Nicht erreicht [4,8; -]	19 (30,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,48; 1,79]	0,818	n.a.
Oedem peripher	10 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	9 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,41; 2,76]	0,900	n.a.
Fieber	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	7 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,60; 4,32]	0,345	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (58,2)	4,4 [3,1; 6,4]	23 (37,1)	6,4 [4,1; 6,4]	1,28 [0,72; 2,26]	0,395	0,593
Harnwegsinfektion	15 (27,3)	Nicht erreicht [10,5; -]	12 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,62; 2,98]	0,446	n.a.
Untersuchungen	25 (45,5)	7,1 [3,5; -]	28 (45,2)	4,9 [2,5; -]	0,70 [0,39; 1,24]	0,219	0,449
Kreatinin im Blut erhöht	9 (16,4)	Nicht erreicht [18,0; -]	2 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,70 [0,75; 18,35]	0,109	0,120
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,001
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19 (30,6)	Nicht erreicht [4,9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Gewicht erniedrigt	10 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	6,42 [1,41; 29,35]	0,016	0,020
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	0,005
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (49,1)	5,5 [3,0; -]	26 (41,9)	Nicht erreicht [2,5; -]	1,08 [0,62; 1,87]	0,788	0,844
Appetit vermindert	17 (30,9)	Nicht erreicht [5,5; -]	12 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,72; 3,22]	0,277	n.a.

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

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab (N ^b =55)		Chemotherapie (N ^b =62)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c							
Hyperkaliaemie	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,46 [0,93; 21,48]	0,062	n.a.
Hypalbuminaemie	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	7,30 [0,88; 60,61]	0,066	n.a.
Hyponatriaemie	8 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,76 [0,71; 10,66]	0,142	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20 (36,4)	20,6 [5,3; 22,6]	16 (25,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,48; 1,96]	0,934	0,934
Rueckenschmerzen	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,06 [0,81; 11,60]	0,100	n.a.
Schmerz in einer Extremitaet	6 (10,9)	Nicht erreicht [20,6; -]	3 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,24; 5,93]	0,826	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	12 (21,8)	Nicht erreicht [7,0; -]	20 (32,3)	Nicht erreicht [3,9; -]	0,49 [0,22; 1,07]	0,074	0,221
Psychiatrische Erkrankungen	11 (20,0)	Nicht erreicht [11,7; -]	14 (22,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,23; 1,39]	0,210	0,449
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (41,8)	9,0 [4,9; -]	16 (25,8)	Nicht erreicht [5,2; -]	1,23 [0,62; 2,45]	0,547	0,727
Akute Nierenschaedigung	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	3 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,34; 6,80]	0,587	n.a.
Haematurie	9 (16,4)	Nicht erreicht [21,6; -]	5 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,46; 4,90]	0,508	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (23,6)	Nicht erreicht [15,3; -]	17 (27,4)	Nicht erreicht [5,2; -]	0,62 [0,29; 1,37]	0,239	0,449
Husten	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,40; 5,54]	0,553	n.a.
Atemnot	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	6 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,37; 3,58]	0,805	n.a.

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

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab (N ^b =55)		Chemotherapie (N ^b =62)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p- Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c							
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	29 (52,7)	3,9 [2,0; 8,5]	16 (25,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,12 [1,14; 3,95]	0,018	0,067
Juckreiz	17 (30,9)	21,5 [8,7; -]	2 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	9,18 [2,08; 40,44]	0,003	0,005
Ausschlag	10 (18,2)	Nicht erreicht [8,5; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [0,60; 6,98]	0,255	0,255
Gefäßerkrankungen	10 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,34; 1,91]	0,615	0,727

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 41) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,11; 0,33]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-55):

- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,15; 0,46]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 42)
- Neutropenie (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 43)
- Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]: 0,05 [0,01; 0,37]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,005$) (Abbildung 44)

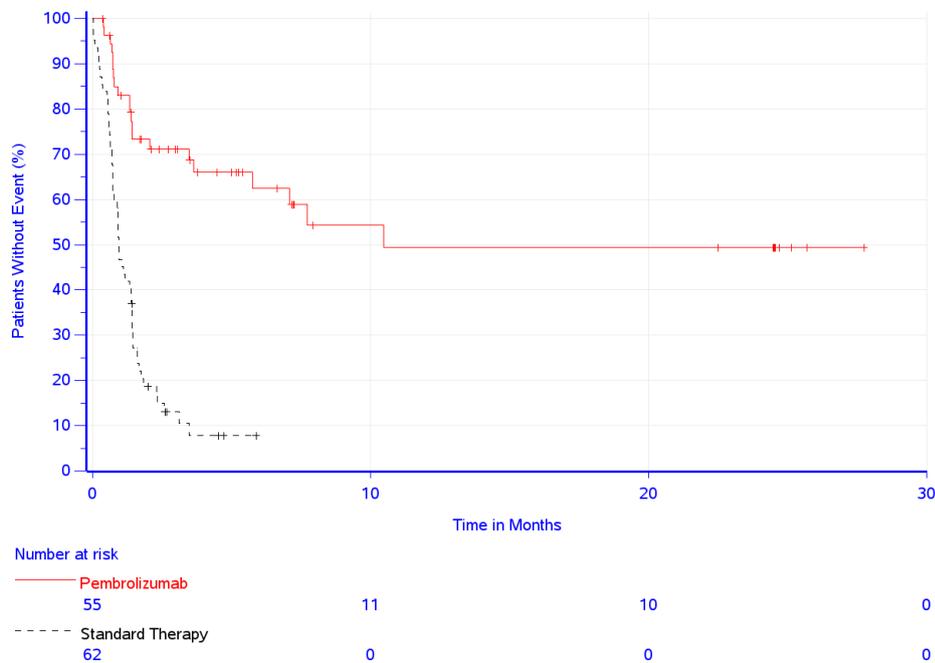


Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

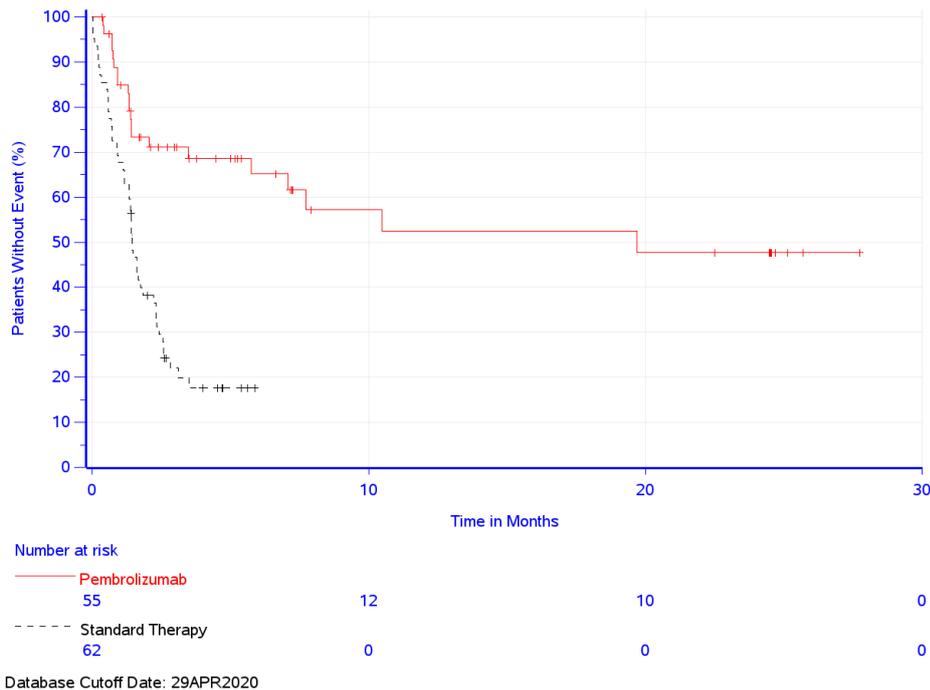


Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

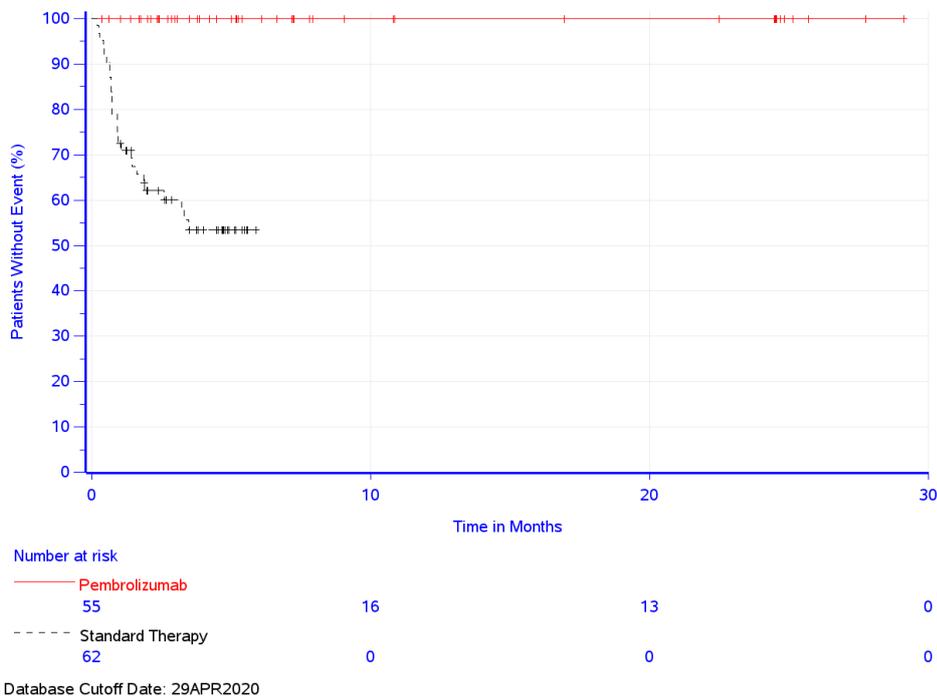


Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

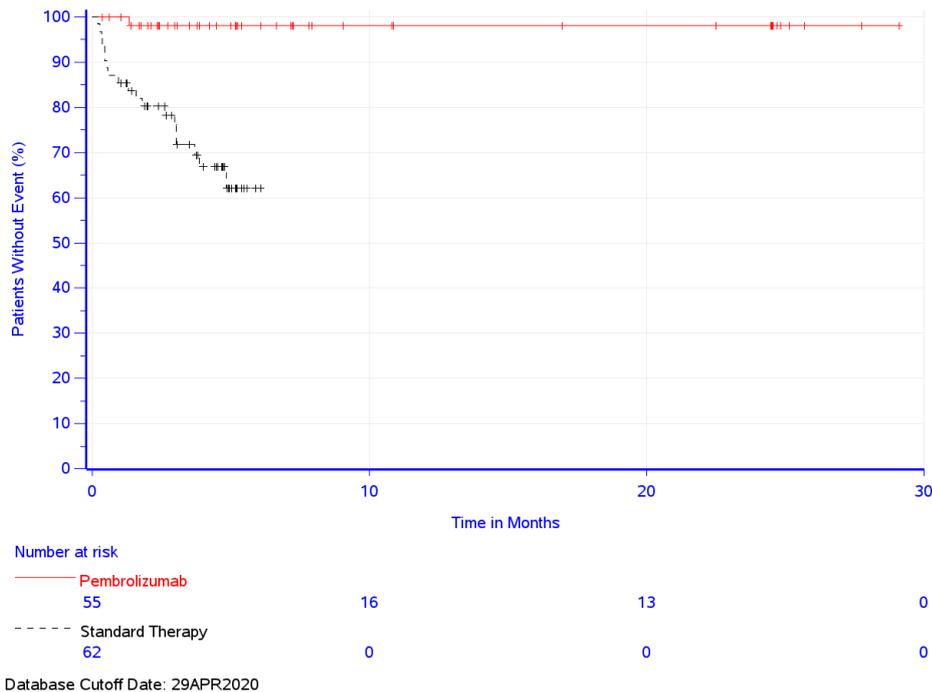


Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,003$; $p_{adj} = 0,013$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-55; Abbildung 45):

- Schilddrüsenunterfunktion (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,011$; $p_{adj} = 0,015$) (Abbildung 46)

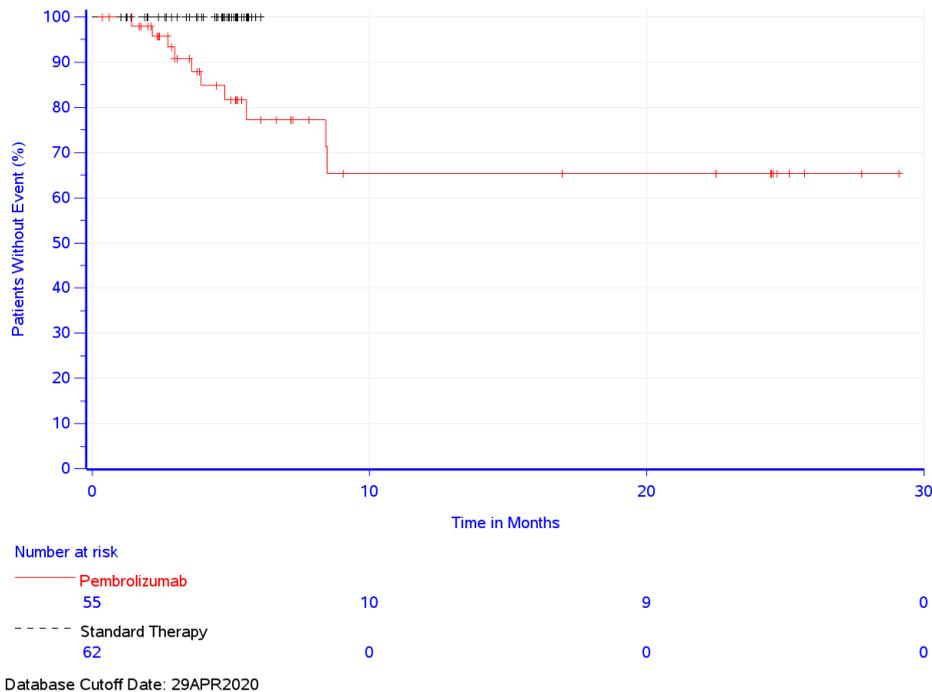


Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

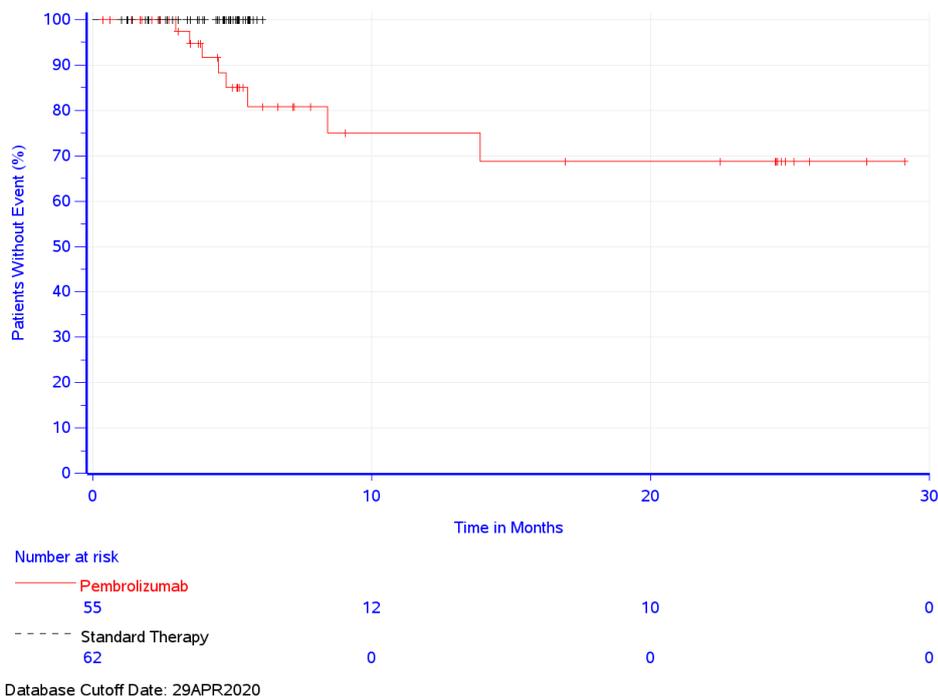


Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schilddrüsenunterfunktion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,23; 0,64]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-55; Abbildung 47):

- Übelkeit (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,12; 0,78]; $p = 0,013$; $p_{\text{adj}} = \text{n.a.}$) (Abbildung 48)

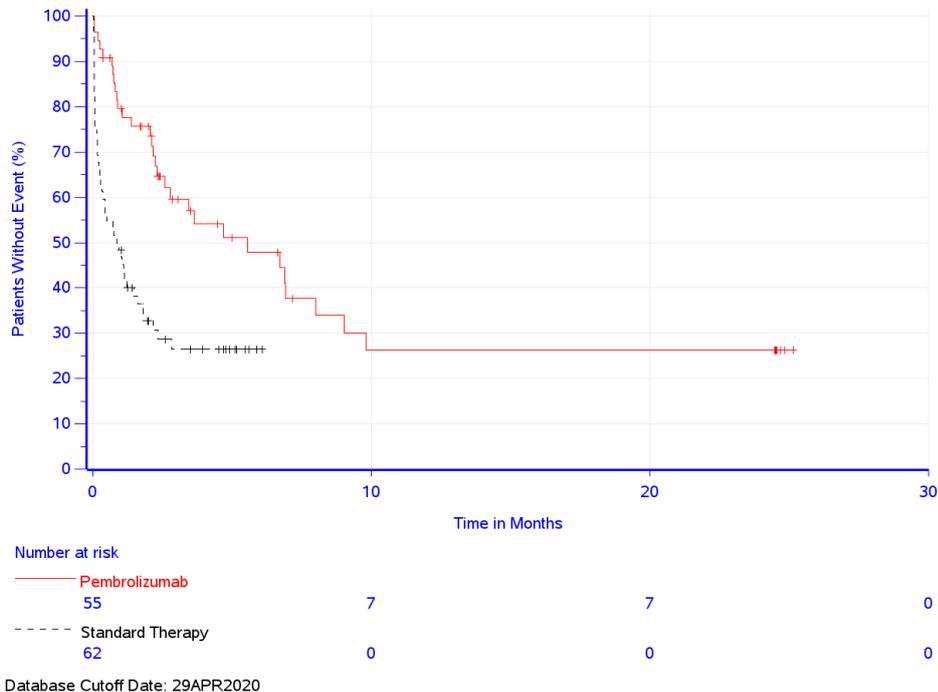


Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

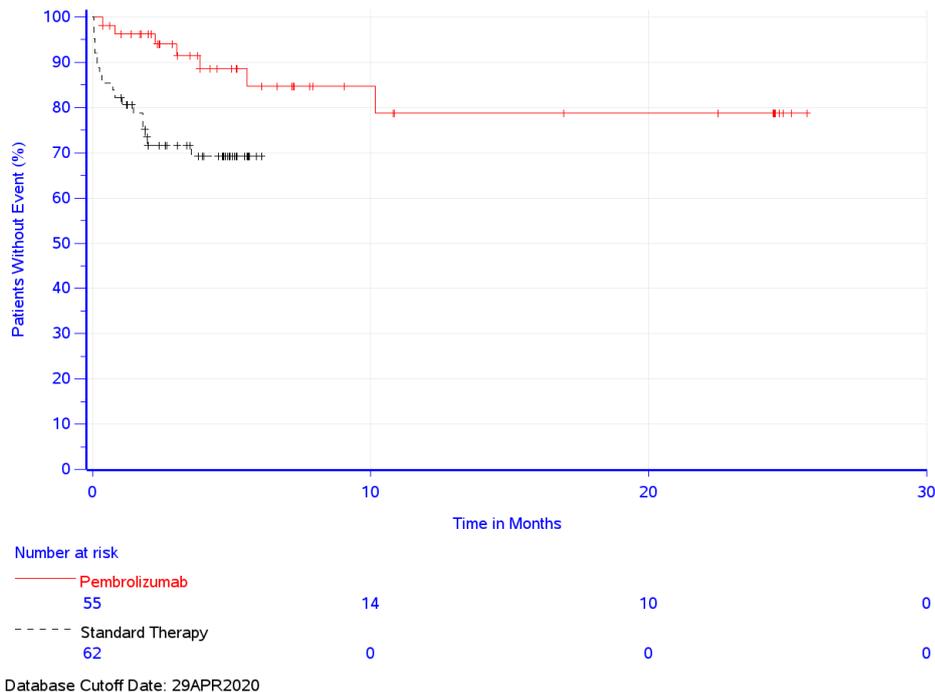


Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,39.; 1,24]; $p = 0,219$; $p_{\text{adj}} = 0,449$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-55):

- Neutrophilenzahl erniedrig (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 49)
- Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 50)
- Gewicht erniedrig (HR [95 %-KI]: 6,42 [1,41; 29,35]; $p = 0,016$; $p_{\text{adj}} = 0,020$) (Abbildung 51)
- Leukozytenzahl erniedrig (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,005$) (Abbildung 52)

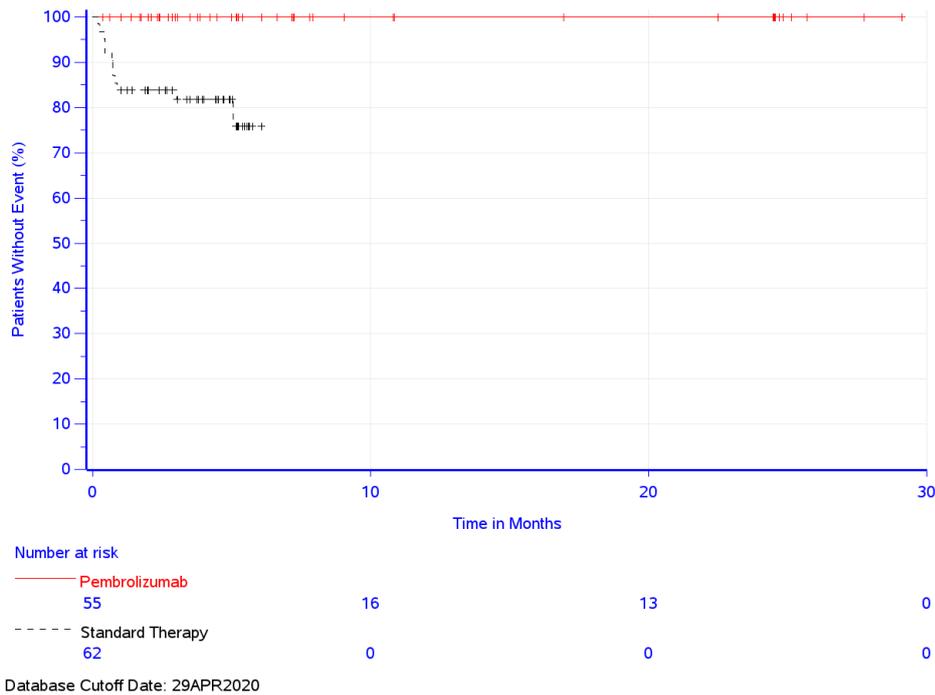


Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrig für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

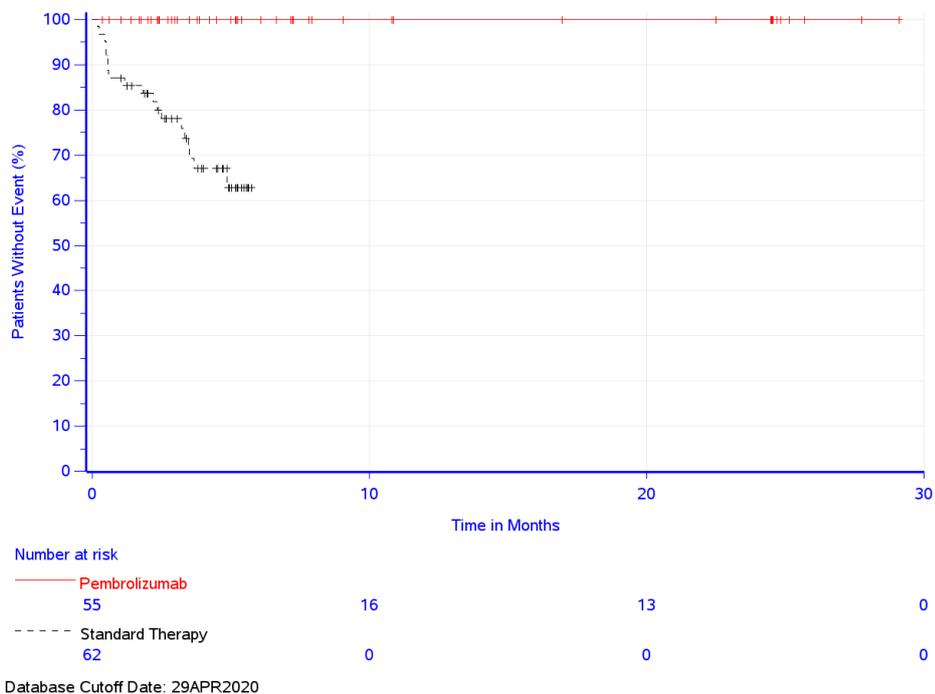


Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

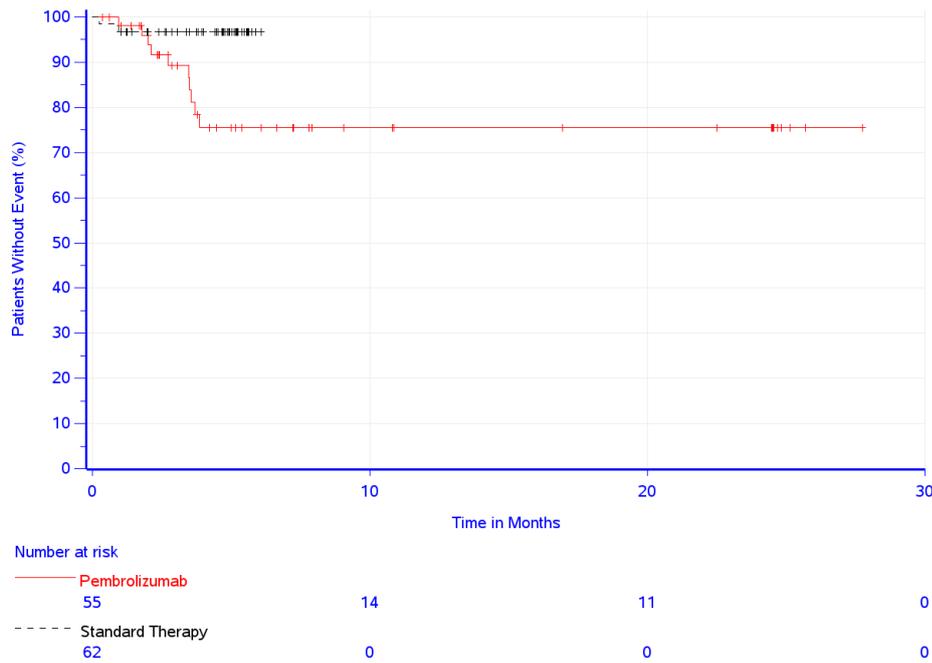


Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

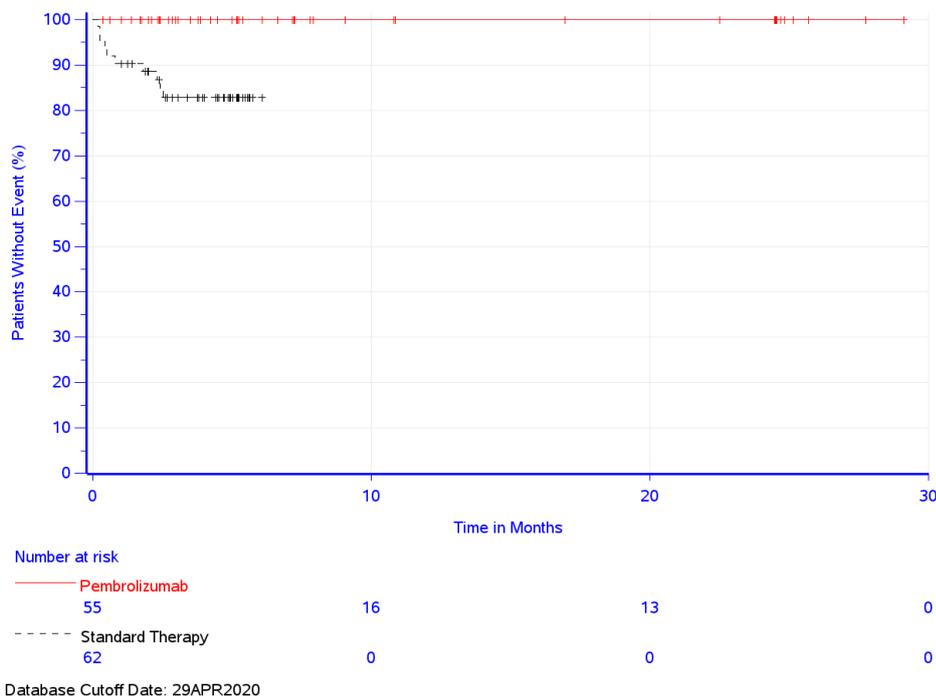


Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,12 [1,14; 3,95]; $p = 0,018$; $p_{\text{adj}} = 0,067$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-55; Abbildung 53):

- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 9,18 [2,08; 40,44]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,005$) (Abbildung 54)

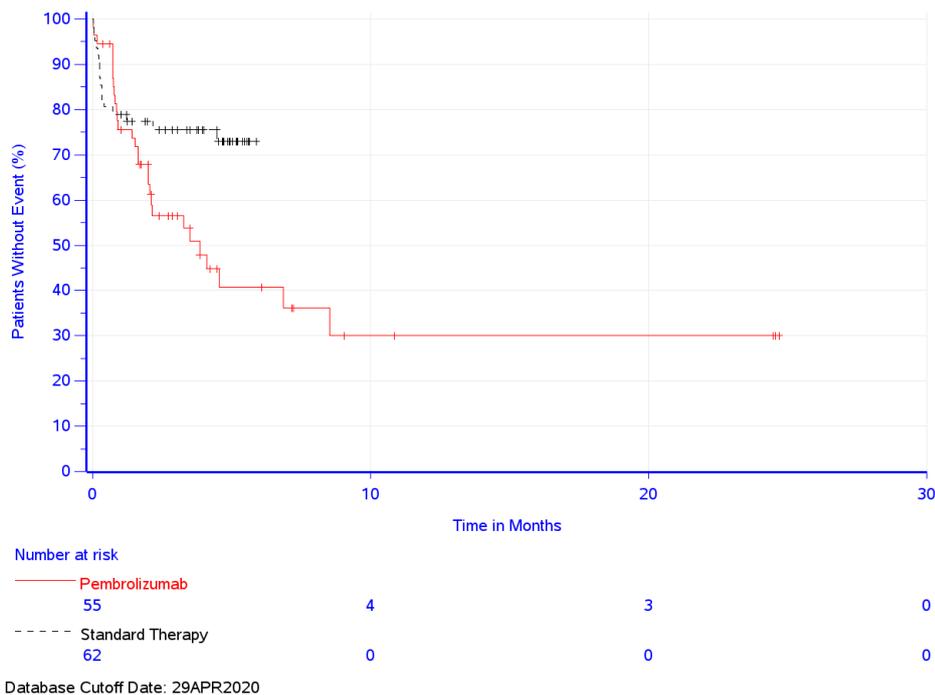


Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

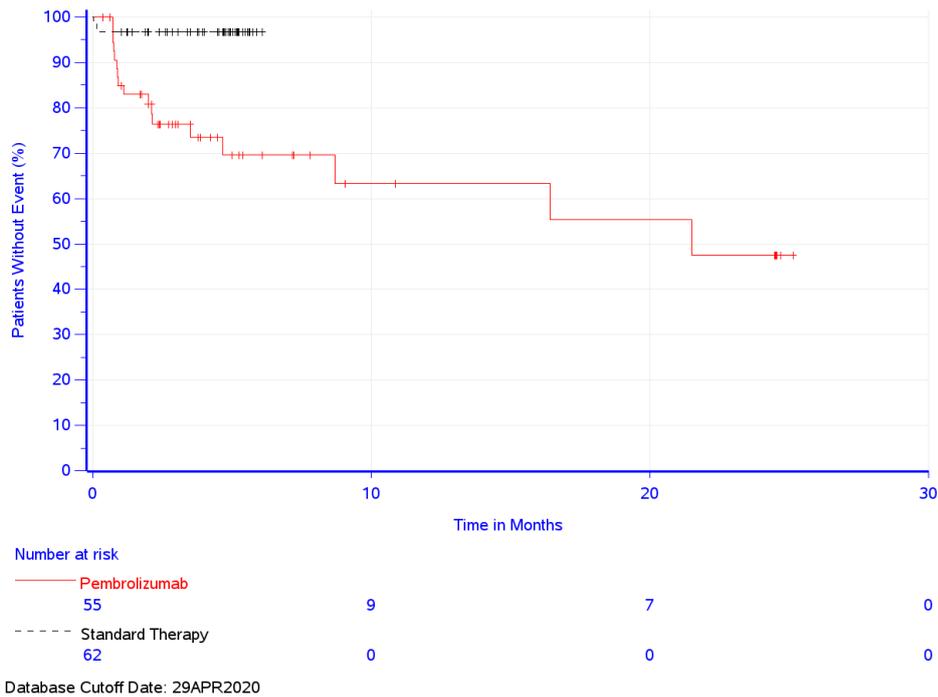


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab (N ^b =55)		Chemotherapie (N ^b =62)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p- Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,06; 1,20]	0,084	0,275
Anaemie	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	5 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,09; 2,42]	0,366	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (14,5)	Nicht erreicht [12,3; -]	3 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [0,59; 9,44]	0,226	0,275
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (21,8)	Nicht erreicht [23,9; -]	7 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,79 [0,68; 4,69]	0,239	0,275
Harnwegsinfektion	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,42; 5,90]	0,494	n.a.
Untersuchungen	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,29 [0,03; 2,64]	0,275	0,275
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,068	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,65 [0,38; 35,08]	0,263	0,275
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,27 [0,66; 7,75]	0,192	0,275
Akute Nierenschädigung	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,82 [0,30; 10,92]	0,511	n.a.

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

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab (N ^b =55)		Chemotherapie (N ^b =62)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c							
Gefäßerkrankungen	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,123	0,275

a: Datenschnitt: 29. April 2020
 b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
 c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
 e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
 f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.
 FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in keiner der SOC und PT ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab (N ^b =55)		Chemotherapie (N ^b =62)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p- Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	49 (79,0)	2,1 [1,4; 2,6]	0,13 [0,06; 0,27]	< 0,001	< 0,001
Anaemie	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	39 (62,9)	3,2 [2,6; 3,5]	0,17 [0,07; 0,37]	< 0,001	< 0,001
Leukopenie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,036	0,036
Neutropenie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	22 (35,5)	Nicht erreicht [4,2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Thrombozytopenie	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (21,0)	Nicht erreicht [5,0; -]	0,07 [0,01; 0,56]	0,012	0,017
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (16,4)	Nicht erreicht [9,8; -]	6 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,34; 3,28]	0,919	0,922
Diarrhoe	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,04; 12,67]	0,832	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,78 [0,72; 10,68]	0,137	0,306
Asthenie	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,19; 8,54]	0,807	n.a.
Erschöpfung	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,29 [0,21; 25,25]	0,499	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (27,3)	Nicht erreicht [22,1; -]	7 (11,3)	6,4 [-; -]	1,81 [0,70; 4,71]	0,224	0,381
Harnwegsinfektion	8 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [0,53; 6,73]	0,322	n.a.
Untersuchungen	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	20 (32,3)	Nicht erreicht [4,9; -]	0,02 [0,00; 0,38]	0,009	0,049

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

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab (N ^b =55)		Chemotherapie (N ^b =62)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p- Wert ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c							
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,002
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (21,0)	Nicht erreicht [5,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,021	0,025
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,40 [1,08; 10,67]	0,036	0,125
Hyperkaliaemie	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,054	n.a.
Hyponatriaemie	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,34 [0,43; 12,77]	0,326	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,13; 4,80]	0,808	0,922
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,30; 10,79]	0,519	0,779
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (21,8)	Nicht erreicht [22,1; -]	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,57 [0,79; 8,37]	0,118	0,306
Akute Nierenschädigung	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,06 [0,18; 22,86]	0,558	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,26; 9,58]	0,620	0,819

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

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab (N ^b =55)		Chemotherapie (N ^b =62)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c							
Gefäßerkrankungen	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,029	0,110

a: Datenschnitt: 29. April 2020
 b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
 c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
 e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald. Sollte der p-Wert nicht mit den beobachteten Daten übereinstimmen, wurde stattdessen die penalisierte Likelihood nach Firth verwendet.
 f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Falle von null Ereignissen in einer Behandlungsgruppe). Sollte der p-Wert nicht mit den beobachteten Daten übereinstimmen, wurde stattdessen die penalisierte Likelihood nach Firth verwendet.
 g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,06; 0,27]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-57; Abbildung 55):

- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,07; 0,37]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 56)
- Leukopenie (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,036$; $p_{\text{adj}} = 0,036$) (Abbildung 57)
- Neutropenie (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 58)
- Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,56]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,017$) (Abbildung 59)

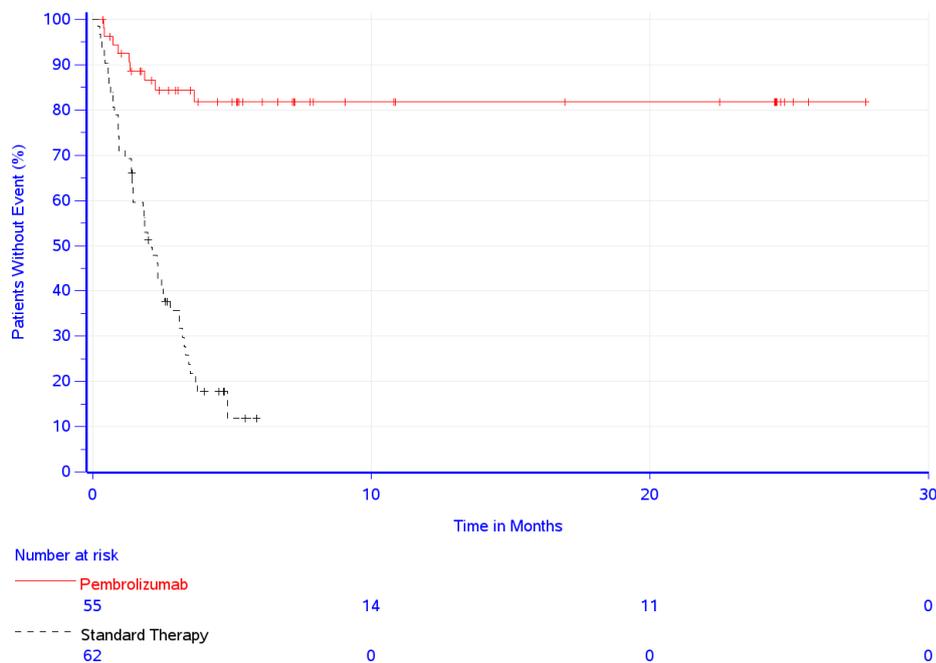
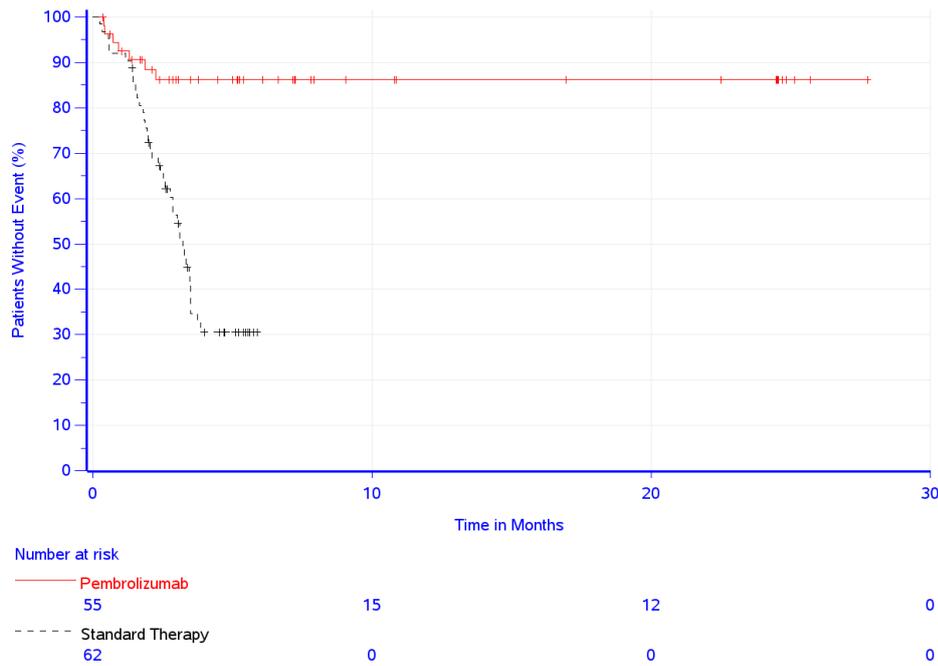
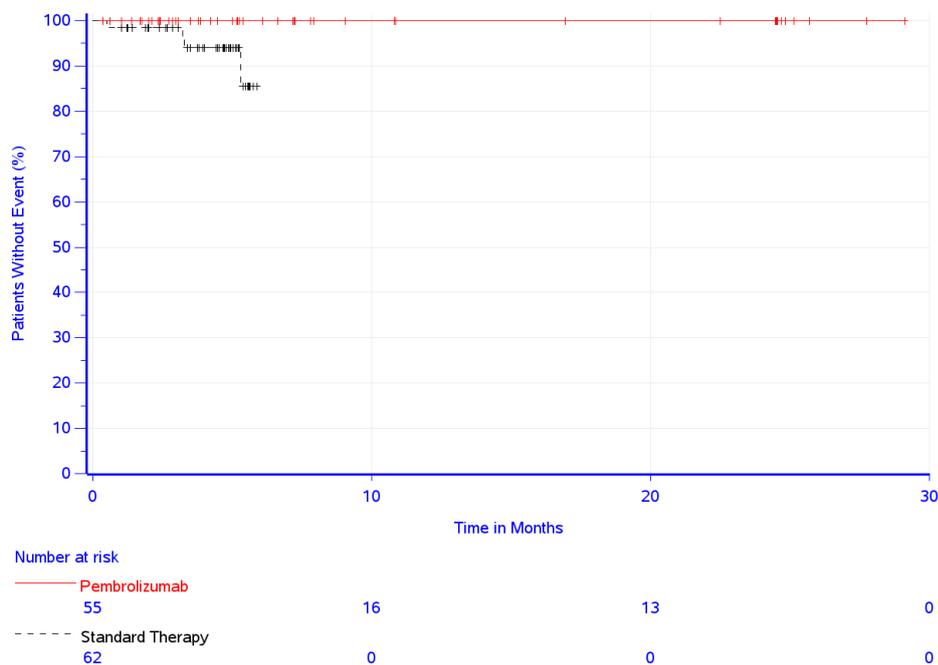


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankung des Blut und Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361



Database Cutoff Date: 29APR2020

Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

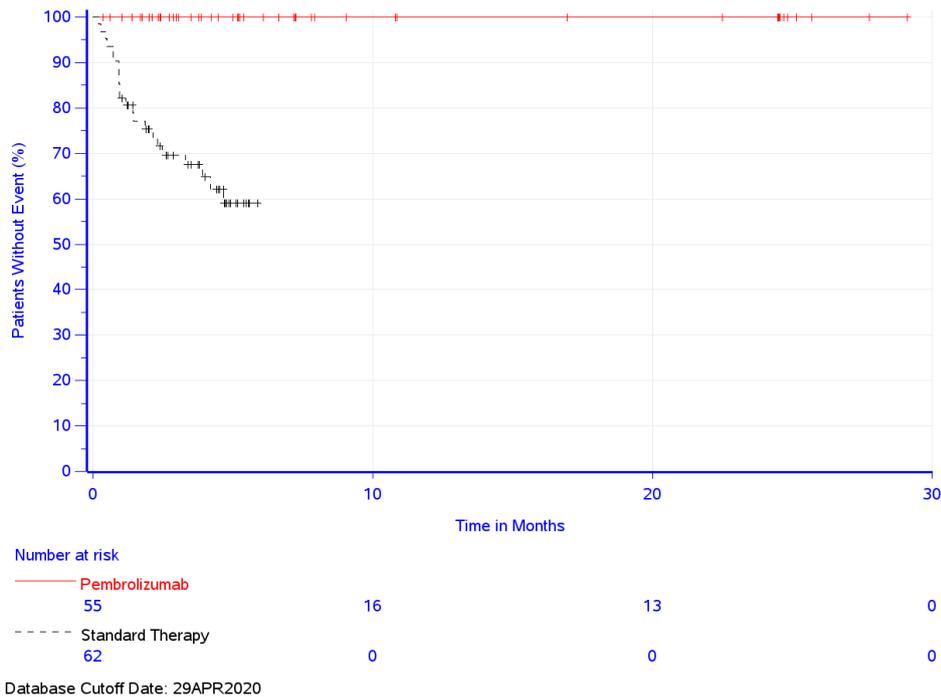


Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

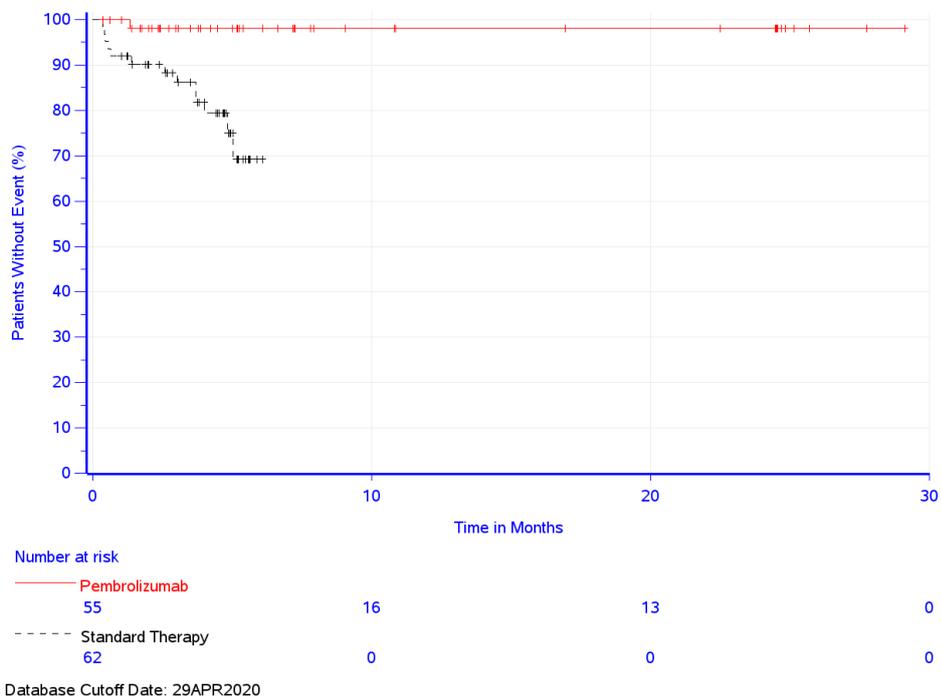


Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,02 [0,00; 0,38]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = 0,049$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-57):

- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 60)
- Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 61)
- Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,021$; $p_{\text{adj}} = 0,025$) (Abbildung 62)

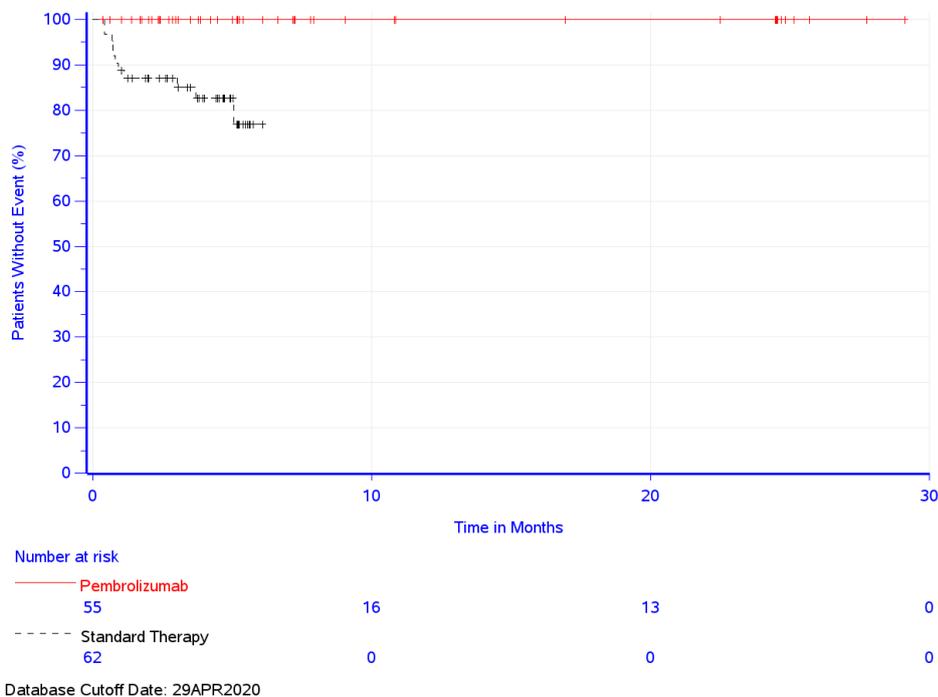


Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

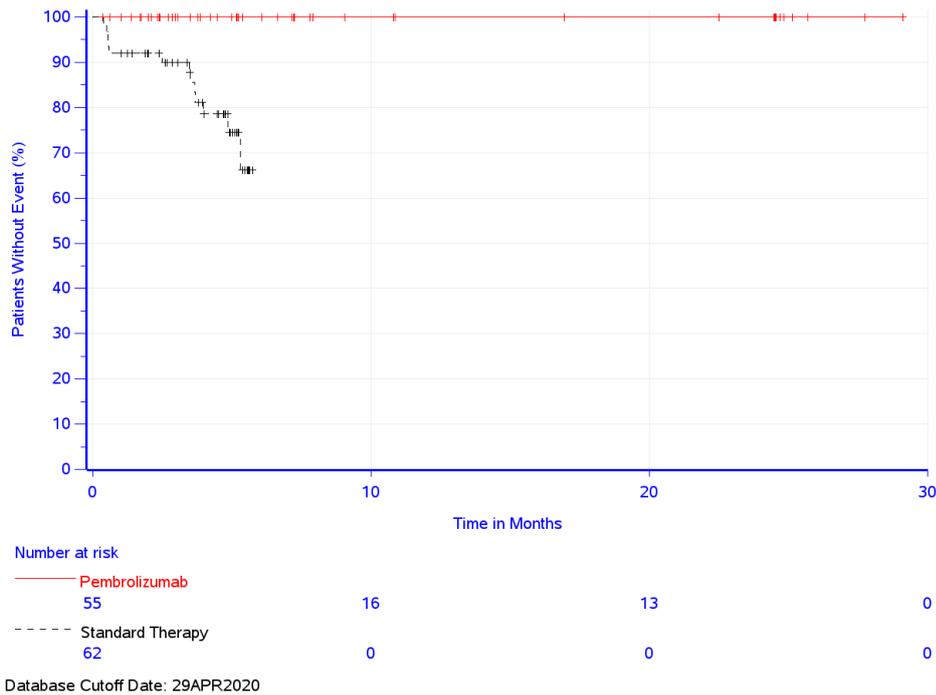


Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

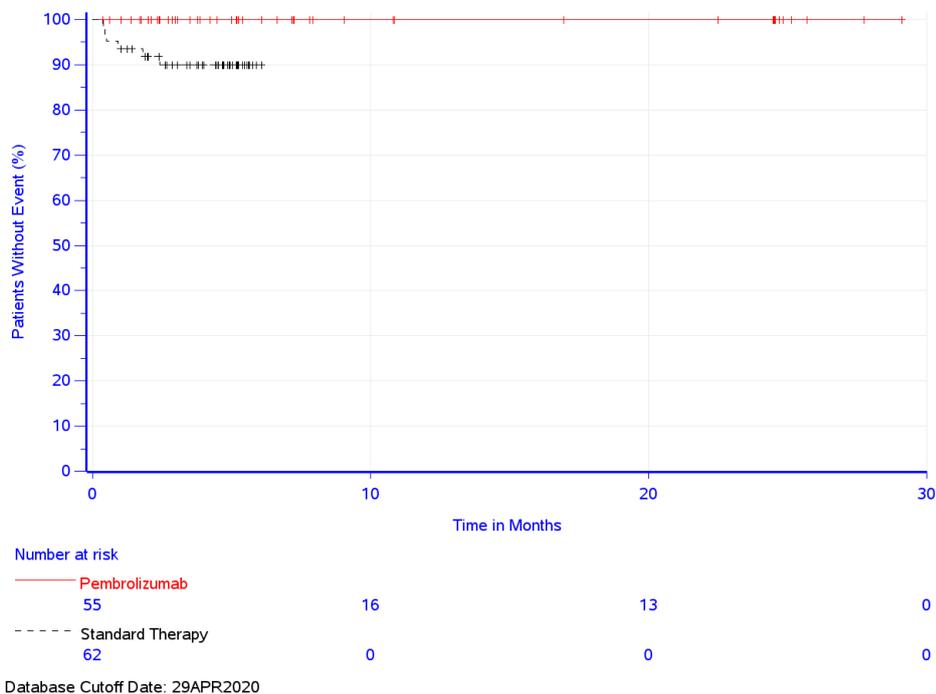


Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,40 [1,08; 10,67]; $p = 0,036$; $p_{\text{adj}} = 0,133$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich in keinem PT ein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-57; Abbildung 63):

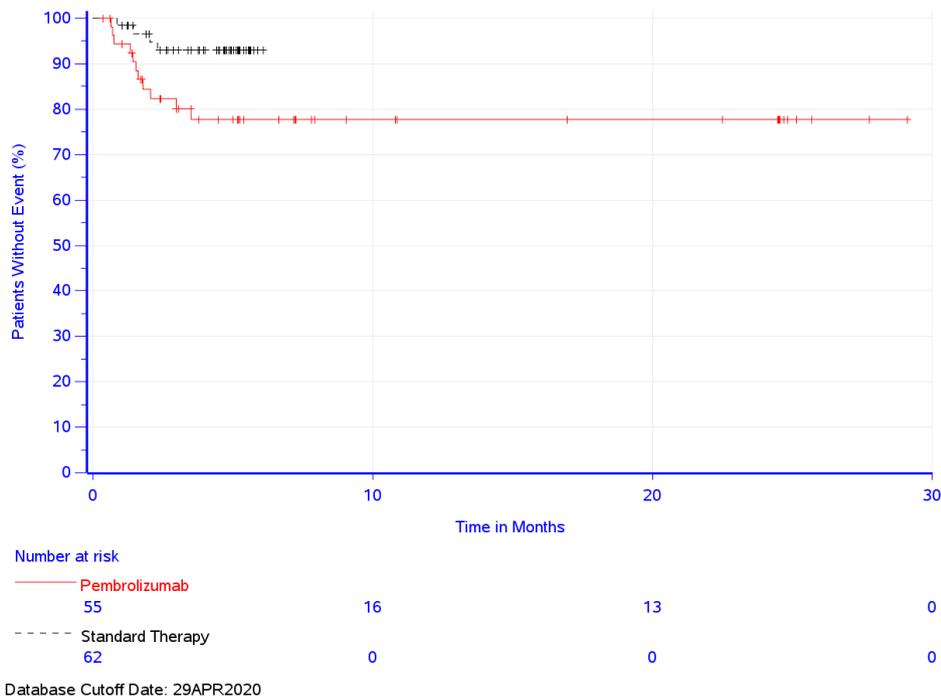


Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Gefäßerkrankungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,029$; $p_{\text{adj}} = 0,133$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich in keinem PT ein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-57; Abbildung 64):

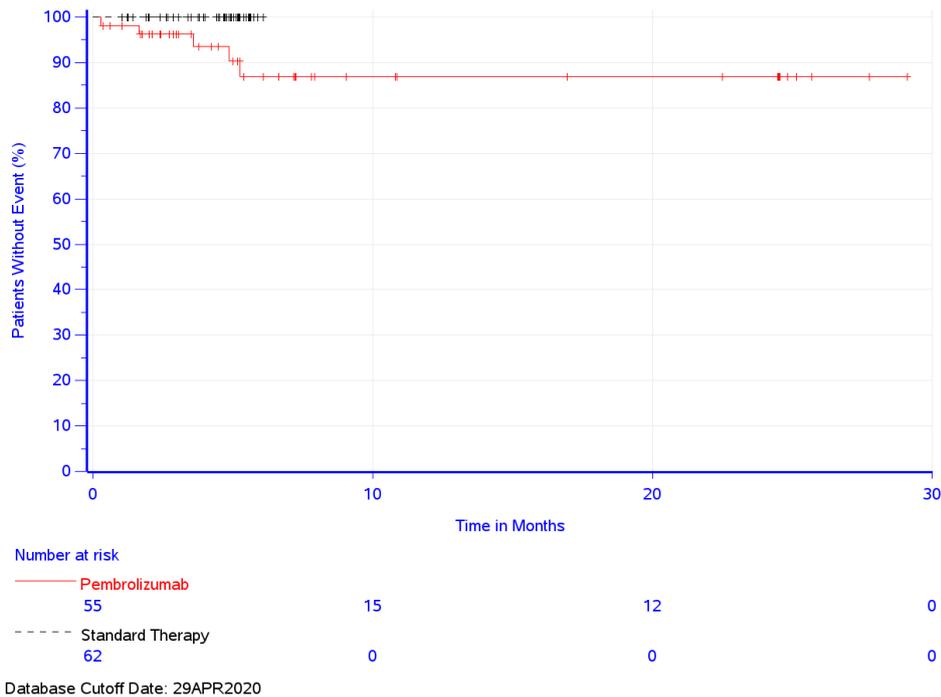


Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 361

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^c = 55)	Chemotherapie (N ^c = 62)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse by SOC und PT^b		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	11 (20,0)	7 (11,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anaemie	0 (0,0)	4 (6,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Kolitis ischaemisch	1 (1,8)	1 (1,6)
Dauendarmobstruktion	0 (0,0)	1 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,8)	0 (0,0)
Erschöpfung	1 (1,8)	1 (1,6)
Multiorganversagen	0 (0,0)	1 (1,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Escherichia-Sepsis	1 (1,8)	0 (0,0)
Sepsis	0 (0,0)	1 (1,6)
Untersuchungen		
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (1,8)	2 (3,2)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	1 (1,6)
Transaminasen erhöht	0 (0,0)	1 (1,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (1,8)	0 (0,0)
Progression einer boesartigen Neubildung	2 (3,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Akute Nierenschädigung	3 (5,5)	0 (0,0)
	1 (1,8)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^c = 55)	Chemotherapie (N ^c = 62)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse by SOC und PT ^b		
Nierenversagen	1 (1,8)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (1,8)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,8)	0 (0,0)
Toxischer Hautausschlag	1 (1,8)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (1,8)	0 (0,0)
Embolie	1 (1,8)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % in mindestens einem Studienarm auftreten c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein geringer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 20,0 % und im Kontrollarm 11,3 % und fallen damit zuungunsten von Pembrolizumab aus. Aufgrund der geringen Fallzahlen lassen sich auf Basis der einzelnen SOC keine relevanten Unterschiede erkennen (Tabelle 4-58).

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das in der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS \geq 10, die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind, aus der Studie KEYNOTE 361 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

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, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 361	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p>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.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 17.1 der Liste verwendet.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der finale Datenschnitt (29.04.2020) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term</p>

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

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

Tabelle 4-60: 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 361						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	niedrig
<p>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 \geq 10) der Studie KEYNOTE 361, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren, umfasst die ASaT-Population im Interventionsarm 55 Patienten und im Kontrollarm 62 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 55 Patienten dem Interventionsarm und 63 Patienten dem Kontrollarm zugeordnet.</p> <p>b: Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS \geq 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß international definierten Kriterien).</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; 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</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (59). Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) 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 Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ergänzend dargestellt.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schwerwiegende AEOSI	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	62	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,052
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	55	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	62	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,56 [0,37; 34,19]	0,272

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,052$) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, als auch bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-61; Abbildung 65).

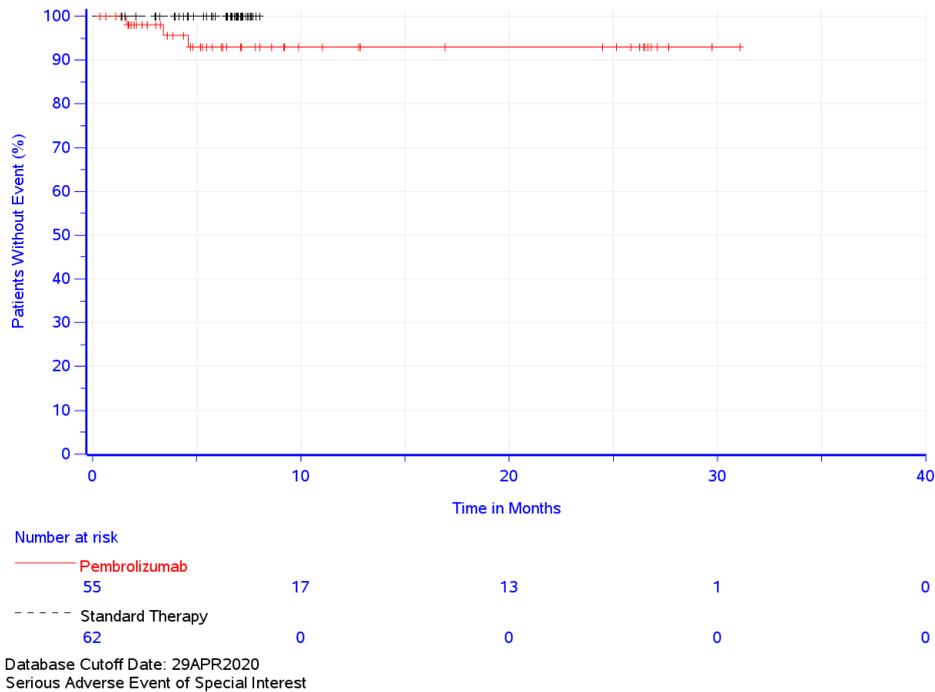


Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 361

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 361 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,56 [0,37; 34,19]; $p = 0,272$) zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde sowohl bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, als auch bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-61; Abbildung 66).

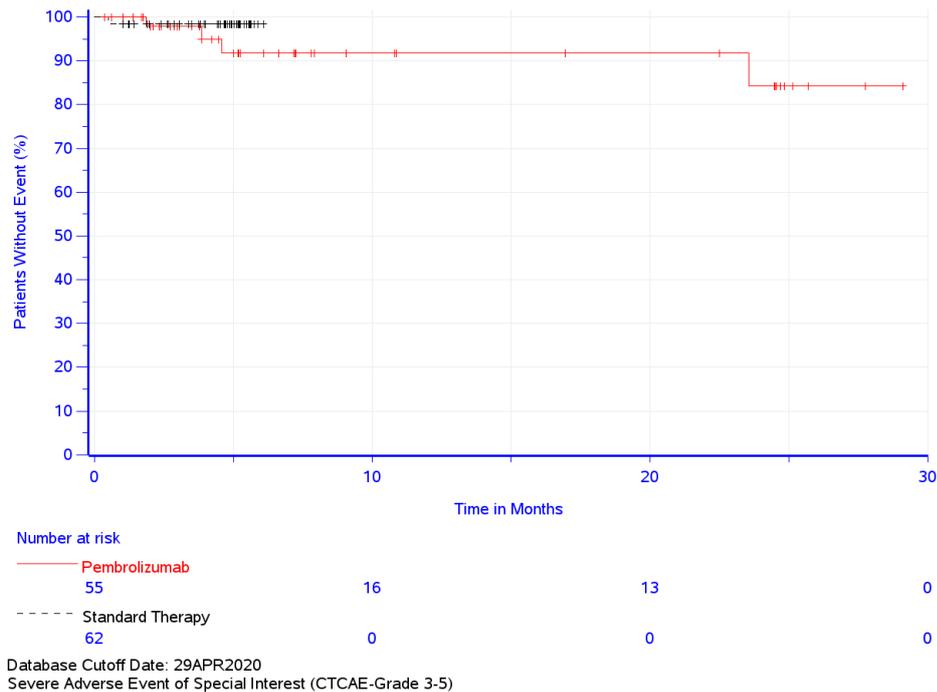


Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 361

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, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig vs. Aktiv)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Vorherige (neo)adj. Chemotherapie (Nein vs. Ja)	Lebermetastasen zu Baseline (Ja vs. Nein)	Baseline Hämoglobin (< 10 g/dl vs. ≥ 10 g/dl)	Tumorgröße zu Baseline (< Median vs. ≥ Median)	Bajorin Risiko Faktor (0 vs. 1 vs. 2)	Lage des Primärtumors (Obere Harnwege vs. Unter Harnwege)	Viszerale Metastasen bei Baseline (Lymphknotenmetastasen vs. Viszerale Metastasen vs Keine Metastasen)	Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein)
KEYNOTE 361														
Mortalität														
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität														
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nebenwirkungen														
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig vs. Aktiv)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Vorherige (neo)adj. Chemotherapie (Nein vs. Ja)	Lebermetastasen zu Baseline (Ja vs. Nein)	Baseline Hämoglobin (< 10 g/dl vs. ≥ 10 g/dl)	Tumorgröße zu Baseline ($<$ Median vs. \geq Median)	Bajorin Risiko Faktor (0 vs. 1 vs. 2)	Lage des Primärtumors (Obere Harnwege vs. Unter Harnwege)	Viszerale Metastasen bei Baseline (Lymphknotenmetastasen vs. Viszerale Metastasen vs. Keine Metastasen)	Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein)
KEYNOTE 361														
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ^e	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrage, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens.</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet.</p> <p>d: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Gesamtpopulation <p>e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5).</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries</p>														

Für die Studie KEYNOTE 361 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-62 dargestellt.

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 ein Cox-Proportional-Hazard-Modell 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 201 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-63). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 10 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 10 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 60,7% 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 4-63: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	201
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0,05$)	10
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0,05$	10
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 10 falsch positiven Interaktionstests^b	60,7 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	$< 0,1\%$
a: Mortalität: 1 Endpunkt mit 14 Subgruppen abzüglich 1 „n.a.“ = 13 Testungen Morbidität: 11 Endpunkte mit jeweils 4 Subgruppen = 44 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 4 Subgruppen = 24 Testungen Nebenwirkungen: 30 Endpunkte mit jeweils 4 Subgruppen = 120 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 ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-71 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-71) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 361 durchgeführt wurden:

- Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) - Positiver Interaktionstest bei der:
 - Symptomskala Atemnot ($p = 0,027$)
 - Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ($p = 0,002$)
 - Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,018$)
 - SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems ($p = 0,034$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt
 - der PT Anämie ($p = 0,020$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt
 - sowie SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems ($p = 0,043$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5).
- Subgruppe ECOG Leistungsstatus (0/1 vs. 2) - Positiver Interaktionstest bei der:
 - Symptomskala Verstopfung ($p = 0,018$)
 - der Verschlechterung der VAS um 10 Punkte ($p = 0,006$)
 - sowie bei dem Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ($p = 0,037$).
- Subgruppe Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) - Positiver Interaktionstest bei der:
 - Symptomskala Diarrhö ($p = 0,035$).

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 361 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	ECOG Status (0/1 vs. 2)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Vorherige Adjuv/Neoadjuv Chemotherapie (Nein vs. Ja)
Mortalität							
Gesamtüberleben	0,837	0,193	0,804	0,966	0,949	0,493	0,061

Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 361 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein)	Baseline Hämoglobin (< 10 g/dL vs. ≥ 10 g/dL)	Baseline Tumorgroße (< Median vs. ≥ Median)	Bajorin Risikofaktor (0 vs. 1 vs. 2)	Lage des Primärtumors (Obere Harnwege vs. Untere Harnwege)	Viszerale Metastasen bei Baseline (Lymphknotenmetastasen vs. Viszerale Metastasen vs. Keine Lymphknotenmetastasen oder viszerale Metastasen)	Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein)
Mortalität							
Gesamtüberleben	0,255	0,426	0,885	0,414	0,936	n.c.	n.a.

a: Datenschnitt: 29. April 2020

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate (für Bindungen wird die Efron´s Methode verwendet), und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

Adjuv/Neoadjuv: Adjuvant oder Neoadjuvant; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig

Morbidität**Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod**

Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: KEYNOTE 361 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	ECOG Status (0/1 vs. 2)
Onkologische Folgetherapie oder Tod				
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,513	0,383	0,745	0,682

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: KEYNOTE 361 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	ECOG Status (0/1 vs. 2)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)				
Erschöpfung	0,589	0,775	0,669	0,744
Übelkeit und Erbrechen	0,368	0,214	0,254	0,145
Schmerzen	0,238	0,508	0,586	0,480
Atemnot	0,813	0,027^c	0,148	0,574
Schlaflosigkeit	0,106	0,113	0,253	0,411
Appetitverlust	0,989	0,437	0,564	0,175
Verstopfung	0,606	0,631	0,184	0,018^c
Diarrhö	0,035^c	0,491	0,289	0,408
EQ-5D				
VAS (7 Punkte)	0,154	0,449	0,815	0,089
VAS (10 Punkte)	0,202	0,259	0,413	0,006^c

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: p-Wert der Interaktion < 0,05
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; VAS: Visuelle Analogskala

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie: KEYNOTE 361 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Alter (Jahre) (< 65 vs. ≥ 65)	Region (Europa vs. Nicht-Europa)	ECOG Status (0/1 vs. 2)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)				
Globaler Gesundheitsstatus	0,228	0,557	0,136	0,685
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)				
Körperliche Funktion	0,292	0,871	0,282	0,472
Rollenfunktion	0,574	0,165	0,143	0,259
Emotionale Funktion	0,111	0,902	0,392	0,916
Kognitive Funktion	0,895	0,434	0,339	0,424
Soziale Funktion	0,132	0,730	0,079	0,651

a: Datenschnitt: 29. April 2020

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; QoL: Quality of Life

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 361 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs ≥65)	ECOG (0/1 vs. 2)	Region (EU vs Nicht- EU)
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	0,852	0,838	0,204	0,522
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,501	0,002^c	> 0,999	0,904
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,210	0,018^c	0,486	0,402
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,111	0,982	0,037^c	0,078
a: Datenschnitt: 29. April 2020				
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)				
c: p-Wert der Interaktion < 0,05				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group				

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)*Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)*

Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 361 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs ≥65)	ECOG (0/1 vs. 2)	Region (EU vs Nicht- EU)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,538	0,034^d	0,593	0,465
Anaemie	0,671	0,020^d	0,913	0,498
Neutropenie	0,997	0,997	0,997	0,997
Thrombozytopenie	0,423	0,436	0,493	0,252
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	0,997	n.c.
Hypothyreose	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,706	0,966	0,489	0,569
Uebelkeit	0,923	0,538	0,463	0,220
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Neutrophilenzahl erniedrigt	n.c.	n.c.	0,997	0,997
Thrombozytenzahl vermindert	0,998	0,998	0,998	0,998
Gewicht erniedrigt	0,219	n.c.	n.c.	0,462
Leukozytenzahl erniedrigt	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,694	0,445	0,376	0,055
Juckreiz	0,745	0,692	0,487	0,686
a: Datenschnitt: 29. April 2020				
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)				
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0.05)				
d: p-Wert der Interaktion < 0,05				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation				

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Es wurden keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt 361 durchgeführt, da die Analysen keine signifikanten Ergebnisse zeigten (Tabelle 4-56).

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

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

Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 361 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 361 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs ≥65)	ECOG (0/1 vs. 2)	Region (EU vs Nicht- EU)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,203	0,043^d	0,930	0,720
Anaemie	0,397	0,052	0,668	0,518
Leukopenie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Neutropenie	0,998	0,998	0,998	0,998
Thrombozytopenie	n.c.	0,536	0,377	n.c.
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Neutrophilenzahl erniedrigt	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Thrombozytenzahl vermindert	n.c.	0,997	0,997	n.c.
Leukozytenzahl erniedrigt	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,483	0,485	0,159	0,895
Gefäßerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0.05)
d: p-Wert der Interaktion < 0,05
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

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.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, werden im Anhang 4-G dargestellt.

Morbidität**Symptomskala Atemnot (EORTC QLQ-C30)**Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert der Interaktion ^f Test
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
< 65	13 7 (53,8)	1,8 [0,7; -]		11 3 (27,3)	Nicht erreicht [0,7; -]		2,60 [0,67; 10,12]	0,168	0,027
≥ 65	37 13 (35,1)	8,9 [7,9; -]		44 25 (56,8)	2,4 [1,5; 4,3]		0,41 [0,20; 0,86]	0,018	
a: Datenschnitt: 29. April 2020									
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron's Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome									

Für den Endpunkt Atemnot lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,027$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, welche < 65 Jahre sind kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,60 [0,67; 10,12]; $p = 0,168$). Bei den Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,20; 0,86]; $p = 0,018$).

Für das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65) gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen. 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 ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab bzw. in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre - analog zu den Ergebnissen der Hauptanalyse - kein statistisch signifikanter Unterschied.

Symptomskala Verstopfung (EORTC QLQ-C30)

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert der Interaktion ^f
	Patienten mit Ereignis N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
ECOG-Leistungsstatus									
0/1	42	15 (35,7)	Nicht erreicht [2,4; -]	48	21 (43,8)	Nicht erreicht [1,4; -]	0,70 [0,36; 1,39]	0,309	0,018
2	8	4 (50,0)	1,6 [0,7; 4,6]	7	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,094	
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron´s Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate (für Bindungen wird die Efron´s Methode verwendet), und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PRO: Patient Reported Outcome									

Für den Endpunkt Verstopfung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,018$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 0/1 kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,36; 1,39]; $p = 0,309$). Analog hierzu ergibt sich auch bei der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 2 kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,094$). Die Berechnung des Effektschätzers und des zugehörigen Konfidenzintervalls konnte hierbei nicht durchgeführt werden, da keine Ereignisse bei den Patienten im Kontrollarm eingetreten sind, dies wurde mit „n.a.“ kenntlich gemacht.

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

Symptomskala Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert der Interaktion ^f
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit t ^c in Monaten [95 %-KI]	Nicht erreicht [4,2; -]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit t ^c in Monaten [95 %-KI]	Nicht erreicht [4,7; -]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Männlich	37	11 (29,7)	Nicht erreicht [4,2; -]	42	10 (23,8)	Nicht erreicht [4,7; -]	1,08 [0,44; 2,61]	0,869	0,035
Weiblich	13	2 (15,4)	12,8 [12,8; -]	13	7 (53,8)	1,6 [0,8; -]	0,10 [0,01; 0,82]	0,032	

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron's Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt Diarrhö lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,035$ ergibt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,44; 2,61]; $p = 0,869$). Bei den weiblichen Patienten ergibt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,01; 0,82]; $p = 0,032$).

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen. 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 ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab bzw. in der Subgruppe der männlichen Patienten - analog zu den Ergebnissen der Hauptanalyse - kein statistisch signifikanter Unterschied.

Verschlechterung der VAS um 10 PunkteTabelle 4-75: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Verschlechterung der VAS um 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert der Interaktion ^f
	Patienten mit Ereignis N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
EQ-5D VAS (10 Punkte)									
ECOG-Leistungsstatus									
0/1	42	25 (59,5)	6,2 [2,0; 8,1]	48	26 (54,2)	3,7 [1,9; 4,9]	0,75 [0,41; 1,38]	0,361	0,006
2	8	6 (75,0)	0,9 [0,7; 1,4]	7	1 (14,3)	Nicht erreicht [0,8; -]	6,08 [0,73; 50,59]	0,095	

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Anzahl der Patienten: PRO Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit Efron's Methode des tie handling, mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet), und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient Reported Outcome; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Verschlechterung der VAS um 10 Punkte lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungstatus (0/1 vs. 2) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungstatus 0/1 kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,41; 1,38]; $p = 0,361$). Analog hierzu ergibt sich auch bei der Subgruppe ECOG-Leistungstatus 2 kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 6,08 [0,73; 50,59]; $p = 0,095$).

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

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktion stest ^f
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten n (%)	[95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten n (%)	[95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter (Jahre)									
< 65	12	5 (41,7)	23,9 [0,6; -]	11	9 (81,8)	1,0 [0,1; 3,7]	0,296 [0,091; 0,968]	0,0441	0,002
≥ 65	43	25 (58,1)	4,8 [3,1; -]	51	16 (31,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,892 [0,999; 3,584]	0,0502	
a: Datenschnitt: 29. April 2020									
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,002$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, welche < 65 Jahre sind, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,09; 0,97]; $p = 0,044$). Bei der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,892 [0,999; 3,584]; $p = 0,0502$).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird prinzipiell von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen. Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab bzw. in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab		Chemotherapie		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktion stest ^f	
	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)								
Alter (Jahre)								
< 65	12 7 (58,3)	5,9 [0,6; -]	11 10 (90,9)	0,6 [0,3; 1,0]	0,16 [0,05; 0,56]	0,004	0,018	
≥ 65	43 33 (76,7)	3,5 [1,4; 4,9]	51 45 (88,2)	1,4 [0,9; 2,0]	0,43 [0,26; 0,71]	0,001		
a: Datenschnitt: 29. April 2020								
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)								
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)								
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall								

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,018$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, welche < 65 Jahre sind, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,05; 0,56]; $p = 0,004$). Bei den Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,26; 0,71]; $p = 0,001$).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab - analog zu den Ergebnissen der Hauptanalyse. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab bzw. in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied. Eine mögliche Effektmodifikation zeigt somit in beiden Subgruppen in dieselbe Richtung. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird prinzipiell von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab		Chemotherapie		Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f	
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
ECOG-Leistungsstatus								
0/1	46 10 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	54 4 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,12 [0,62; 7,24]	0,232	0,037	
2	9 1 (11,1)	Nicht erreicht [2,3; -]	8 3 (37,5)	Nicht erreicht [0,7; -]	0,23 [0,02; 2,28]	0,211		
a: Datenschnitt: 29. April 2020 b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall								

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,037$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 0/1 kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,12 [0,62; 7,24]; $p = 0,232$). Analog hierzu ergibt sich auch bei der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,02; 2,28]; $p = 0,211$).

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems für Unerwünschte Ereignisse gesamt***

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC^g: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Alter (Jahre)									
< 65	12 (8,3)	1 Nicht erreicht [0,7; -]		11 (90,9)	10 0,9 [0,2; 2,3]		0,06 [0,01; 0,45]	0,007	0,034
≥ 65	43 (46,5)	20 7,7 [3,5; -]		51 (88,2)	45 1,0 [0,7; 1,4]		0,23 [0,12; 0,41]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 29. April 2020									
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)									
KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse lässt sich bei der SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,034$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, welche < 65 Jahre sind, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,045]; $p = 0,007$). Bei den Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,12; 0,41]; $p < 0,001$).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab - analog zu den Ergebnissen der Hauptanalyse. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab bzw. in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied. Eine mögliche Effektmodifikation zeigt somit in beiden Subgruppen in dieselbe Richtung. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird prinzipiell von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen.

PT Anämie für Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Unerwünschte Ereignisse									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT#: Anämie									
Alter (Jahre)									
< 65	12 (8,3)	1 (8,3)	Nicht erreicht [0,7; -]	11 (81,8)	9 (81,8)	1,1 [0,2; 3,1]	0,07 [0,01; 0,56]	0,012	0,020
≥ 65	43 (46,5)	20 (46,5)	7,7 [3,5; -]	51 (78,4)	40 (78,4)	1,5 [1,3; 2,2]	0,32 [0,18; 0,59]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 29. April 2020									
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)									
KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse lässt sich bei dem PT Anämie eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,020$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, welche < 65 Jahre sind, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,056]; $p = 0,012$). Bei den Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,18; 0,59]; $p < 0,001$).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab - analog zu den Ergebnissen der Hauptanalyse. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab bzw. in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied. Eine mögliche Effektmodifikation zeigt somit in beiden Subgruppen in dieselbe Richtung. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird prinzipiell von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen.

SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie			Pembrolizumab vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Wert ^{d,e}			
SOC^g: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Alter (Jahre)									
< 65	12 (0,0)	0 Nicht erreicht [-; -]	11 (81,8)	9 [0,3; 3,7]	1,4 [0,3; 3,7]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,043	
≥ 65	43 (20,9)	9 Nicht erreicht [-; -]	51 (78,4)	40 [1,4; 2,8]	2,1 [1,4; 2,8]	0,17 [0,08; 0,35]	< 0,001		

a: Datenschnitt: 29. April 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse lässt sich bei der SOC Erkrankung des Blutes und Lymphsystems eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 vs. ≥ 65) beobachten.

Bei einem p-Wert des Interaktionstest von $p = 0,043$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, welche < 65 Jahre sind, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$). Bei den Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,08; 0,35]; $p < 0,001$).

In beiden Subgruppen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab - analog zu den Ergebnissen der Hauptanalyse. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab bzw. in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied. Eine mögliche Effektmodifikation zeigt somit in beiden Subgruppen in dieselbe Richtung. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird prinzipiell von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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 361

Studienbericht

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 (56)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT02853305: Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361) (53)

EU Clinical Trials Register

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 (54)

ICTRP Search Portal

NCT02853305: Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361) (55)

Analysen zur Zulassungspopulation

Keytruda (MK-3475) Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. HTA Submission IQWIG (Germany) Protocol KN361: Efficacy Endpoints and Baseline Characteristics (Database Cutoff Date April 29, 2020). Subjects Pre-assigned to receive Carboplatin, who were cisplatin-ineligible according to Galsky's Criteria, with baseline CPS ≥ 10 (62).

Keytruda (MK-3475) Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. HTA Submission IQWIG (Germany) Protocol KN361: Patient Reported Outcomes (PRO) Analyses (Database Cutoff Date April 29, 2020). Subjects Pre-assigned to receive Carboplatin, who were cisplatin-ineligible according to Galsky's Criteria, with baseline CP S ≥ 10 (63).

Keytruda (MK-3475) Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. HTA Submission IQWIG (Germany) Protocol KN361: Safety Analyses - Adverse Events (Database Cutoff Date April 29, 2020) (64).

Keytruda (MK-3475) Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. HTA Submission IQWiG (Germany) Protocol KN361: Subgroup Analyses – Efficacy and Patient Reported Outcomes (PRO) (Database Cutoff Date April 29, 2020). Participants Pre-assigned to receive Carboplatin, who were cisplatin-ineligible according to Galsky's Criteria, with baseline CPS ≥ 10 (65).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- 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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. 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 4-82: 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

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 drei 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 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-85: 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>

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 4-86: 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.

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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 4.3.1.3.1.4.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-90: 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>

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 4.3.1.3.1.4.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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 von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit

fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, wird auf Grundlage der offenen, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 361 vorgenommen.

Die KEYNOTE 361 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren. Neben dem Gesamtüberleben als primärer Endpunkt der Studie, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt die Kombinationschemotherapie Carboplatin + Gemcitabin für die unter diesem Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und 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 361 der Evidenzstufe Ib (4). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass 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 361 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab** ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinoms, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, im Vergleich zur zVT in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,61; 1,42]; $p = 0,740$) zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 14,5 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 12,1 Monaten. Die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weisen jedoch numerisch auf ein besseres Überleben durch eine Behandlung mit Pembrolizumab hin. Aus der Kontrollgruppe haben insgesamt 44,4 % der Patienten auf eine Pembrolizumab- oder anti-PD-1/PD-L1 Therapie gewechselt.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,29; 0,92]; $p = 0,025$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patienten, die Chemotherapie erhalten haben, bei 8,6 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird ergänzend dargestellt.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 für die große Mehrzahl der Symptomskalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Insgesamt sind Signale für Vorteile wie Nachteile einer Behandlung mit Pembrolizumab festzustellen. In der Symptomskala Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,92 [1,04; 3,55]; $p = 0,038$) zuungunsten von Pembrolizumab. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es zu beachten, dass gemäß Studienprotokoll Werte der Patienten im Pembrolizumab-Arm bis Studienende (Woche 102) erfasst wurden, wohingegen die Werte für Patienten im Chemotherapie-Arm nur bis Woche 27 dokumentiert wurden. Es lässt sich demnach ein hohes Verzerrungspotential bei den Ergebnissen der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen. Daher sind Aussagen aus oben genannten methodischen Gründen und Unsicherheiten nicht abschließend möglich.

Für die Zeit bis zur ersten 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 den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30) 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 den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen, da aufgrund der methodischen Limitationen keine Aussagen möglich sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder im Globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) 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 gegenüber Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen, da aufgrund der methodischen Limitationen keine Aussagen möglich sind. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder fortgeschrittenen Urothelkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, die Lebensqualität im Vergleich zu Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignissen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,34; 0,75]; $p < 0,001$) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,23; 0,58]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 361 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen gegenüber Chemotherapie.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden ergänzend dargestellt.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Bei den Endpunkten Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) handelt es sich um Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Immuntherapie stehen und ergänzend dargestellt werden.

Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 361 hat auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 361 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein sicheres und effektives Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren. Pembrolizumab führt im Vergleich zur zVT Chemotherapie – operationalisiert durch Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin – zu einer bedeutenden Reduktion der schweren Nebenwirkungen. Der signifikante Unterschied bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ist besonders bemerkenswert, da dies für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom eine wesentliche Erleichterung im Vergleich zur strapaziösen Chemotherapie bedeutet.

Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie.

Die Ergebnisse zu den Krankheitssymptomskalen, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des Studiendesigns und der kleinen Patientenzahlen als hoch verzerrt zu betrachten. Insgesamt zeigen sich numerische Vorteile und Nachteile für Pembrolizumab sowie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Symptomskala Appetitverlust zuungunsten von Pembrolizumab, der sich allerdings nicht bei den Nebenwirkungen bzw. Unerwünschten Nebenwirkungen widerspiegelt. Daher sind Aussagen zu diesen Endpunkten aus oben genannten methodischen Gründen nicht möglich und sollte aus Sicht von MSD die Bewertung des Zusatznutzens nicht durch die verzerrten Ergebnisse der Krankheitssymptome beeinflusst werden.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren, durch eine Behandlung mit Pembrolizumab von einer deutlich geringeren Belastung durch Nebenwirkungen und Vorteilen bei Wirksamkeitsparametern profitieren. Es lassen sich sowohl numerische Vorteile als auch Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, dem Gesundheitszustand und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung der therapielevanten Nebenwirkungen im Vergleich zu Chemotherapie und es überwiegen die Vorteile gegenüber den Nachteilen von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie. Insgesamt ergibt sich vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bei der Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 der VerfO des G-BA ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 4.4.1 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 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren	Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. References

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: März 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-007 - Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2017.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-170. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 16. Juli und in Kraft getreten am 16. Dezember. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.0 (Stand: 05. November). 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030. [Zugriff am: 21.01.2020]
6. Wong SS, Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B.,. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte –Nr. 794 Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV (Auftrag: A18-57, Version: 1.1, Stand: 13.02.2019). 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A18-57_Lenvatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Stand: 5 Januar 2019. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man>. [Zugriff am: 25.02.2021]
9. 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: 21.01.2021]
10. Aaronson NK, Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., 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.
11. Rabin R, de Charro, F.,. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
12. Braun DP, Gupta, D. & Staren, E. D.,. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2011;11:353.
13. Hjerstad MJ, Fossa, S. D., Bjordal, K. & Kaasa, S.,. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
14. Osoba D, Aaronson, N., Zee, B., Sprangers, M. & te Velde, A.,. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. Qual Life Res. 1997;6(2):103-8.
15. Osoba D, Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J.,. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Erschöpfung (Fatigue) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 20.01.2021]
17. Gupta D, Lis, C. G. & Grutsch, J. F., The Relationship Between Cancer-Related Fatigue and Patient Satisfaction with Quality of Life in Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2007;34(1):40-7.
 18. Deutsches Krebsforschungszentrum. Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Symptome, Ursachen, Behandlung und lindernde Maßnahmen. Zuletzt erstellt und überprüft: 17.10.2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 15.11.2020]
 19. Berger AM, Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., et al., Cancer-Related Fatigue, Version 2. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):1012-39.
 20. Ray M, Rogers, L. Q., Trammell, R. A. & Toth, L. A., Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med*. 2008;58(3):234-45.
 21. Smets EM, Garssen, B., Schuster-Uitterhoeve, A. L. & de Haes, J. C., Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993;68(2):220-4.
 22. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Stand: Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
 23. Deutsches Krebsforschungszentrum. Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung - Vorbeugen, lindern, Folgen vermeiden. Erstellt: 06.02.2017. Zuletzt überprüft: 10.03.2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 15.11.2020]
 24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Übelkeit (Nausea) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
 25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 26.02.2021]
 26. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 20.01.2021]
 27. 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. Langversion 1.1 - Januar. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OL1_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]

28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schlafstörung (Insomnia) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
30. Berger AM, Matthews, E. E. & Kenkel, A. M.,. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
31. Savard J, Ivers, H., Savard, M. H. & Morin, C. M.,. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
32. Schmidt-Hieber M, Bierwirth, J., Buchheidt, D., Cornely, O. A., Hentrich, M., Maschmeyer, G., et al.,. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
33. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Stand: September 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
34. 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: 20.01.2021]
35. Pickard AS, Wilke, C. T., Lin, H. W. & Lloyd, A.,. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
36. Pickard AS, Neary, M. P. & Cella, D.,. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
37. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology. 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 20.01.2021]
38. Chang VT, Hwang, S. S., Feuerman, M. & Kasimis, B. S.,. 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.
39. Holland C, Breitbart, W., Jacobsen, P., Lederberg, M., Loscalzo, M. & McCorkle, R.,. Chapter 42: Depressive Disorders. *Psycho-Oncology (Second Edition)*: Oxford University Press, Inc.; 2010.
40. Roth AW, T.,. Psychiatric Emergencies. In: Oxford (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition Auflage*. New York: Oxford University Press Inc.; 2010.
41. 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.
42. Janelsins MC, Kesler, S. R., Ahles, T. A. & Morrow, G. R.,. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.

43. Pendergrass JC, Targum, S. D. & Harrison, J. E.,. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.
44. Reid-Arndt SA, Yee, A., Perry, M. C. & Hsieh, C.,. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2009;27(4):415-34.
45. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39 (1):E31-40.
46. Firth D. Bias Reduction of Maximum Likelihood Estimates. *Biometrika*. 1993;80(1):27-38.
47. Benjamini Y, Hochberg, Y.,. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289-300.
48. Mehrotra DV, Adewale, A. J.,. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine*. 2012;31(18):1918-30.
49. 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.
50. 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.
51. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (Entwurf). 2014. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
52. 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/Publicationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
53. Clinical Trials.gov. NCT02853305: Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853305>. [Zugriff am: 01.02.2021]
54. EU Clinical Trails Register (EU-CTR). 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. 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005731-41/DE>. [Zugriff am: 01.02.2021]
55. International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP). Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853305>. [Zugriff am: 01.02.2021]
56. MSD Sharp & Dohme Corp. Studienbericht KEYNOTE 361: 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. 2020.
57. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie - Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 - März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 13.11.2020]
 58. MSD Sharp & Dohme Corp. Studienprotokoll KEYNOTE 361: 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. Stand: 9 April 2020.
 59. 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: 20.01.2021]
 60. 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.
 61. EuroQoL Group. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. 2015.
 62. MSD Sharp & Dohme Corp. Analysen zur Zulassungspopulation: Keytruda (MK-3475) Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. HTA Submission IQWIG (Germany) Protocol KN361: Efficacy Endpoints and Baseline Characteristics (Database Cutoff Date April 29, 2020). Subjects Pre-assigned to receive Carboplatin, who were cisplatin-ineligible according to Galsky's Criteria, with baseline CPS \geq 10. Stand: 7. Februar 2021.
 63. MSD Sharp & Dohme Corp. Analysen zur Zulassungspopulation: Keytruda (MK-3475) Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. HTA Submission IQWIG (Germany) Protocol KN361: Patient Reported Outcomes (PRO) Analyses (Database Cutoff Date April 29, 2020). Subjects Pre-assigned to receive Carboplatin, who were cisplatin-ineligible according to Galsky's Criteria, with baseline CPS \geq 10. Stand: 9. Dezember 2020.
 64. MSD Sharp & Dohme Corp. Analysen zur Zulassungspopulation: Keytruda (MK-3475) Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. HTA Submission IQWIG (Germany) Protocol KN361: Safety Analyses - Adverse Events (Database Cutoff Date April 29, 2020). Stand: 29. Dezember 2020.
 65. MSD Sharp & Dohme Corp. Analysen zur Zulassungspopulation: Keytruda (MK-3475) Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. HTA Submission IQWIG (Germany) Protocol KN361: Subgroup Analyses – Efficacy and Patient Reported Outcomes (PRO) (Database Cutoff Date April 29, 2020). Participants Pre-assigned to receive Carboplatin, who were cisplatin-ineligible according to Galsky's Criteria, with baseline CPS \geq 10. Stand: 7. Januar 2021.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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 1947 to 2021 January 21	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.01.2021	
Zeitsegment	1947 to 2021 January 21	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp transitional cell carcinoma/	29.878
2	exp bladder tumor/ or exp bladder carcinoma/	95.345
3	exp bladder cancer/	74.602
4	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	457.976
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	5.779.089
6	4 and 5	182.868
7	1 or 2 or 3 or 6	183.128
8	exp Pembrolizumab/	17.892
9	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	19.009
10	8 or 9	19.009
11	7 and 10	1.888
12	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.910.280
13	11 and 12	256

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to January 22, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.01.2021	
Zeitsegment	1946 to January 22, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	18.989
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	55.290
3	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	268.136
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	4.152.279
5	3 and 4	108.542

6	1 or 2 or 5	108.542
7	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	5.102
8	6 and 7	408
9	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	982.001
10	8 and 9	59

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.01.2021	
Zeitsegment	December 2020	
Suchfilter	Kein RCT Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	584
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	1.484
3	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	19.137
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	229.569
5	3 and 4	6.498
6	1 or 2 or 5	6.498
7	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	1.733
8	6 and 7	163

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01.02.2021
Suchstrategie	Conditions: (bladder OR transitional cell OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra) Interventions: (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
Treffer	125

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.02.2021
Suchstrategie	((bladder OR "transitional cell" OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra) AND (neoplasm OR Cancer OR Carcinoma OR Tumor OR Tumour)) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	35

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	https://origin-apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.02.2021
Suchstrategie	bladder AND Pembrolizumab OR bladder AND Lambrolizumab OR bladder AND Keytruda OR bladder AND MK-3475 OR bladder AND MK 3475 OR bladder AND MK3475 OR bladder AND SCH-900475 OR bladder AND SCH bladder OR bladder AND SCH900475 OR urothelial AND Pembrolizumab OR urothelial AND Lambrolizumab OR urothelial AND Keytruda OR urothelial AND MK-3475 OR urothelial AND MK 3475 OR urothelial AND MK3475 OR urothelial AND SCH-900475 OR urothelial AND SCH 900475 OR urothelial AND SCH900475 OR transitional AND Pembrolizumab OR transitional AND Lambrolizumab OR transitional AND Keytruda OR transitional AND MK-3475 OR transitional AND MK 3475 OR transitional AND MK3475 OR transitional AND SCH-900475 OR transitional AND SCH 900475 OR transitional AND SCH900475 OR urinary AND Pembrolizumab OR urinary AND Lambrolizumab OR urinary AND Keytruda OR urinary AND MK-3475 OR urinary AND MK 3475 OR urinary AND MK3475 OR urinary AND SCH-900475 OR urinary AND SCH 900475 OR urinary AND SCH900475 OR ureter AND Pembrolizumab OR ureter AND Lambrolizumab OR ureter AND Keytruda OR ureter AND MK-3475 OR ureter AND MK 3475 OR ureter AND MK3475 OR ureter AND SCH-900475 OR ureter AND SCH 900475 OR ureter AND SCH900475 OR urethra AND Pembrolizumab OR urethra AND Lambrolizumab OR urethra AND Keytruda OR urethra AND MK-3475 OR urethra AND MK 3475 OR urethra AND MK3475 OR urethra AND SCH-900475 OR urethra AND SCH 900475 OR urethra AND SCH900475
Treffer	268 Einträge zu 142 Studien

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.	Rexer, H.; Ohlmann, C. H.; Retz, M.. 2017. Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom: Eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit und ohne platinbasierter Kombinationschemotherapie und der alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (Keynote-361 - AB 54/16 der AUO). Urologe, 56(5): 659-661	Nicht-E7

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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	125	124 (Nr. 1-124)	1
EU-CTR	35	34 (Nr. 125-158)	1
ICTRP	142	141 (Nr. 159-299)	1
Summe	302	299	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht-E2
2	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht-E2
3	NCT02256436	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256436	Nicht-E3
4	NCT02324582	MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324582	Nicht-E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5	NCT02335424	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-052/KEYNOTE-052). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335424	Nicht-E6
6	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht-E2
7	NCT02351739	Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351739	Nicht-E3
8	NCT02365766	Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766	Nicht-E2
9	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht-E2
10	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht-E2
11	NCT02437370	Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370	Nicht-E2
12	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht-E2
14	NCT02500121	Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500121	Nicht-E1
15	NCT02560636	Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560636	Nicht-E6
16	NCT02581982	Paclitaxel and Pembrolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581982	Nicht-E6
17	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324	Nicht-E2
18	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253	Nicht-E2
19	NCT02621151	Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151	Nicht-E2
20	NCT02625961	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625961	Nicht-E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht-E2
22	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht-E2
23	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062	Nicht-E6
24	NCT02690558	Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558	Nicht-E2
25	NCT02717156	Combination Therapy With Pembrolizumab and sEphB4-HSA in Previously Treated Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717156	Nicht-E2
26	NCT02736266	Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736266	Nicht-E6
27	NCT02783300	Dose Escalation Study of GSK3326595 in Participants With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783300	Nicht-E2
28	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29	NCT02826564	Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826564	Nicht-E2
30	NCT02880345	RADVAX™: A Trial of Combined Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Have Progressed on Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880345	Nicht-E1
31	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht-E2
32	NCT02925533	Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925533	Nicht-E2
33	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht-E2
34	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht-E2
35	NCT03115801	A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801	Nicht-E2
36	NCT03123055	A Study of B-701 in Combination With Pembrolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht-E2
38	NCT03167151	Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151	Nicht-E3
39	NCT03212651	Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212651	Nicht-E6
40	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht-E1
41	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht-E2
42	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht-E2
43	NCT03240016	Abraxane With Anti-PD1/PDL1 in Patients With Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240016	Nicht-E2
44	NCT03244384	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384	Nicht-E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
45	NCT03263039	Biomarkers in Urothelial Cancer Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263039	Nicht-E6
46	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265080	Nicht-E2
47	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht-E2
48	NCT03287050	Anti-PD(L)1 and SBRT in the Treatment of Advanced, Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287050	Nicht-E2
49	NCT03288545	A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545	Nicht-E2
50	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334	Nicht-E2
51	NCT03319745	Pembrolizumab in Treating Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319745	Nicht-E6
52	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht-E2
53	NCT03345134	Pembrolizumab in Combination With BCG After Ablation in Patients With UUTCC Without Nephroureterectomy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345134	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epcadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht-E2
55	NCT03361865	Pembrolizumab in Combination With Epcadostat or Placebo in Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-672/ECHO-307). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361865	Nicht-E2
56	NCT03374488	Pembrolizumab + Epcadostat vs Pembrolizumab + Placebo in Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374488	Nicht-E2
57	NCT03390504	A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390504	Nicht-E2
58	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407976	Nicht-E2
59	NCT03419130	Radiation Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Localized Urothelial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419130	Nicht-E2
60	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952	Nicht-E2
61	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62	NCT03464734	Pembrolizumab and Nab Paclitaxel in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464734	Nicht-E1
63	NCT03486197	Neutron Radiation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486197	Nicht-E2
64	NCT03504163	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for High Risk T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504163	Nicht-E6
65	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht-E2
66	NCT03534804	Cabozantinib Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Cisplatin-Ineligible Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534804	Nicht-E2
67	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht-E2
68	NCT03547973	Phase II Open Label, Study of IMMU-132 in Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547973	Nicht-E1
69	NCT03582475	Pembrolizumab With Combination Chemotherapy in Treating Participants With Locally Advanced or Metastatic Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium or Prostate. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht-E2
71	NCT03606174	Study of Sitravatinib + PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606174	Nicht-E2
72	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611868	Nicht-E2
73	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht-E2
74	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110	Nicht-E2
75	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht-E2
76	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567	Nicht-E2
77	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
78	NCT03695835	A Data Collection Study for Patients With Adenocarcinoma Treated With the MyVaccx Immunotherapy Regimen.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695835	Nicht-E6
79	NCT03711032	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) (MK-3475-676/KEYNOTE-676). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711032	Nicht-E2
80	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht-E2
81	NCT03832673	Pembrolizumab-Epacadostat Combination to Treat Muscle-invasive Bladder Urothelial cancer: PECULIAR Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832673	Nicht-E2
82	NCT03836352	Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352	Nicht-E2
83	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht-E2
84	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht-E2
85	NCT03854474	Tazemetostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854474	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947	Nicht-E2
87	NCT03884556	TTX-030 Single Agent and in Combination With Immunotherapy or Chemotherapy for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884556	Nicht-E2
88	NCT03898180	Study of First-line Pembrolizumab (MK-3475) With Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Urothelial Carcinoma Cisplatin-ineligible Participants Whose Tumors Express Programmed Cell Death-Ligand 1 and in Participants Ineligible for Platinum-containing Chemotherapy (MK-7902-011/E7080-G000-317/ LEAP-011). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03898180	Nicht-E2
89	NCT03924856	Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Neoadjuvant Chemotherapy Versus Perioperative Placebo Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-866/KEYNOTE-866). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924856	Nicht-E2
90	NCT03924895	Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Cisplatin-ineligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924895	Nicht-E2
91	NCT03935347	Adoptive Cell Therapy With (LN-145) in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Transitional Cell Cancer Who Have Failed Cisplatin-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935347	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
92	NCT03978624	Window of Opportunity Study of Pembrolizumab Alone and in Combinations in Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624	Nicht-E3
93	NCT04003610	Pemigatinib + Pembrolizumab vs Pemigatinib Alone vs Standard of Care for Urothelial Carcinoma (FIGHT-205). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003610	Nicht-E2
94	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744	Nicht-E2
95	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. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342	Nicht-E2
96	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht-E2
97	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht-E2
98	NCT04143711	Study of DF1001 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143711	Nicht-E2
99	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	Nicht-E2
100	NCT04158336	A Study of ZN-c3 in Participants With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158336	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
101	NCT04158700	A Study of LY3200882 and Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158700	Nicht-E2
102	NCT04164082	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Pembrolizumab, to the Usual Intravesical Chemotherapy Treatment (Gemcitabine) for the Treatment of BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164082	Nicht-E2
103	NCT04179110	Study of Pembrolizumab and Ramucirumab in Pts With Progressive TCC After Treatment With an Immune Checkpoint Inhibitor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179110	Nicht-E2
104	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht-E2
105	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766	Nicht-E2
106	NCT04223856	Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223856	Nicht-E2
107	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht-E2
108	NCT04241185	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) Versus CRT Alone in Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-992/KEYNOTE-992). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04241185	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
109	NCT04254107	A Safety Study of SEA-TGT (SGN-TGT) in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254107	Nicht-E2
110	NCT04291755	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755	Nicht-E1
111	NCT04322643	Intermittent Checkpoint Inhibitor Therapy In Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322643	Nicht-E2
112	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 Alone and With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795	Nicht-E2
113	NCT04383743	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy Before Surgery for the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383743	Nicht-E2
114	NCT04383938	Phase ½ Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383938	Nicht-E2
115	NCT04387461	Study of CG0070 Given in Combination With Pembrolizumab, in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387461	Nicht-E2
116	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857	Nicht-E2
117	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452214	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
118	NCT04460456	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht-E2
119	NCT04486781	A Study of Pembrolizumab+ sEphB4 in Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04486781	Nicht-E2
120	NCT04601857	Futibatinib and Pembrolizumab Combination in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04601857	Nicht-E2
121	NCT04637594	Trying to Find the Correct Length of Treatment With Immune Checkpoint Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637594	Nicht-E3
122	NCT04700124	Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-B15/ KEYNOTE-B15 / EV-304). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700124	Nicht-E2
123	NCT04701918	Pembrolizumab And Cryoablation In Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701918	Nicht-E6
124	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht-E2
EU-CTR			
125	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
126	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Nicht-E1
127	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40	Nicht-E3
128	2014-002206-20	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20	Nicht-E6
129	2014-004026-17	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004026-17	Nicht-E1
130	2015-002055-10	PURE-01 – An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant pembrolizumab (MK-3475) before cystectomy for patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002055-10	Nicht-E6
131	2016-001263-37	Phase I trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001263-37	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132	2016-002267-33	A parallel group phase I/II marker lesion study to assess the safety, tolerability and efficacy of intravenous or intravesical pembrolizumab in intermediate risk recurrent non-muscle invasive bladd.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002267-33	Nicht-E1
133	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002831-14	Nicht-E2
134	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20	Nicht-E2
135	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 Epcadostat in Subjects With Advanced S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht-E2
136	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epcadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht-E2
137	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
138	2017-000579-10	An open label, single-arm, phase 2 study of pembrolizumab and nanoparticle albumin-bound paclitaxel in patients with metastatic urothelial carcinoma after chemotherapy failure; the PEANUT study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000579-10	Nicht-E6
139	2017-000976-27	Biomarker discovery study to identify patients with advanced urothelial cancer benefitting from pembrolizumab treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000976-27	Nicht-E6
140	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 F.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001292-23	Nicht-E2
141	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	Nicht-E2
142	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27	Nicht-E2
143	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002310-31	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
144	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002311-34	Nicht-E2
145	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht-E2
146	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002932-18	Nicht-E2
147	2018-001967-22	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Bacillus Calmette- Guerin (BCG) in Participants with High.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001967-22	Nicht-E2
148	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	Nicht-E2
149	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
150	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: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21	Nicht-E2
151	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 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003808-39	Nicht-E1
152	2018-003809-26	A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Cisplatin-Ineligi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26	Nicht-E3
153	2019-000721-50	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment f.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000721-50	Nicht-E2
154	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31	Nicht-E1
155	2019-004023-20	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) versus CRT Alone in Pa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004023-20	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
156	2019-004046-16	A Phase ½ First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht-E2
157	2019-004542-15	An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15	Nicht-E2
158	2019-004782-40	An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant PEMbrolizumab before radical PROstatectomy (PEM-PRO) in high-risk prostate cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004782-40	Nicht-E6
ICTRP			
159	CTRI/2018/07/014718	A Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants with Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014718	Nicht-E3
160	DRKS00008947	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008947	Nicht-E3
161	EUCTR2014-002009-40-BE	MK-3475 vs. paclitaxel, Docetaxel or vinflunine in metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002009-40-BE	Nicht-E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
162	EUCTR2014-002206-20-ES	A Phase II Trial of MK-3475 in Subjects with Bladder Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002206-20-ES	Nicht-E6
163	EUCTR2014-004026-17-SE	Pembrolizumab (MK-3475) in High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Patients Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004026-17-SE	Nicht-E1
164	EUCTR2016-001263-37-BE	Phase I trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001263-37-BE	Nicht-E2
165	EUCTR2016-002267-33-GB	A clinical trial to test the safety, tolerability and side effects of a drug called pembrolizumab in patients with recurrent bladder cancer. Participants will be randomly assigned to receive the drug in one of two different ways; into the vein or into the bladder. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002267-33-GB	Nicht-E1
166	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht-E2
167	EUCTR2017-000976-27-NL	Biomarker discovery study to identify patients with advanced urothelial cancer benefitting from pembrolizumab treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000976-27-NL	Nicht-E6
168	EUCTR2017-002310-31-DE	Phase 3 Study of Pembrolizumab with and without Epcadostat as a second treatment after a platinum containing chemotherapy for recurring or metastatic bladder cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002310-31-DE	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
169	EUCTR2017-002310-31-DK	Phase 3 Study of Pembrolizumab with and without Epcadostat as a second treatment after a platinum containing chemotherapy for recurring or metastatic bladder cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002310-31-DK	Nicht-E2
170	EUCTR2017-002311-34-BE	Phase 3 Study of Pembro with/without Epcadostat in 1L Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002311-34-BE	Nicht-E2
171	EUCTR2017-002311-34-ES	Phase 3 Study of Pembro with/without Epcadostat in 1L Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002311-34-ES	Nicht-E2
172	EUCTR2017-002311-34-NL	Phase 3 Study of Pembro with/without Epcadostat in 1L Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002311-34-NL	Nicht-E2
173	EUCTR2017-002311-34-PL	Phase 3 Study of Pembro with/without Epcadostat in 1L Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002311-34-PL	Nicht-E2
174	EUCTR2017-002932-18-BE	A Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002932-18-BE	Nicht-E2
175	EUCTR2018-001967-22-BE	A Phase 3 trial of BCG with or without pembrolizumab for high risk non-muscle invasive bladder cancer (KEYNOTE-676). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001967-22-BE	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
176	EUCTR2018-001967-22-NO	A Phase 3 trial of BCG with or without pembrolizumab for high risk non-muscle invasive bladder cancer (KEYNOTE-676). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001967-22-NO	Nicht-E2
ICTRP			
177	EUCTR2018-003752-21-HU	Phase 3 Study of First-line Pembrolizumab With or Without Lenvatinib in Urothelial Carcinoma in Cisplatin-ineligible Participants Whose Tumors Express PD-L1 and Participants Ineligible for Any Platinum-containing Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003752-21-HU	Nicht-E2
178	EUCTR2018-003808-39-HU	A Phase 3 Trial of Perioperative Pembrolizumab + Neoadjuvant Chemotherapy vs. Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy for Cis-Eligible MIBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003808-39-HU	Nicht-E1
179	EUCTR2018-003808-39-SE	A Phase 3 Trial of Perioperative Pembrolizumab + Neoadjuvant Chemotherapy vs. Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy for Cis-Eligible MIBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003808-39-SE	Nicht-E1
180	EUCTR2018-003809-26-HU	A Phase 3 trial of perioperative pembrolizumab for cisplatin-ineligible patients with MIBC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003809-26-HU	Nicht-E3
181	EUCTR2018-003809-26-SE	A Phase 3 trial of perioperative pembrolizumab or enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab for cisplatin-ineligible participants with MIBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003809-26-SE	Nicht-E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
182	EUCTR2019-000721-50-ES	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000721-50-ES	Nicht-E2
183	EUCTR2019-004023-20-ES	Chemoradiotherapy +/- pembrolizumab in participants with MIBC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004023-20-ES	Nicht-E2
184	EUCTR2019-004046-16-GB	Phase ½ Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht-E2
185	JPRN-JapicCTI-183824	TAS0313 Phase I/II study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183824	Nicht-E2
186	JPRN-JapicCTI-183949	A Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants with Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183949	Nicht-E3
187	JPRN-jRCT2031200284	Enfortumab vedotin and pembrolizumab vs. chemotherapy alone in untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200284	Nicht-E2
188	JPRN-UMIN000025086	Predictive and prognostic biomarkers of nivolumab and pembrolizumab treatment in Renal cell and urothelial carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025086	Nicht-E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
189	JPRN-UMIN000032805	Randomized study as second-line chemotherapy in mUC patients between gemcitabine and docetaxel regimen and pembrolizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032805	Nicht-E1
190	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht-E6
191	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665	Nicht-E2
192	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht-E2
193	NCT02324582	MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324582	Nicht-E6
194	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht-E2
195	NCT02351739	Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351739	Nicht-E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
196	NCT02365766	Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365766	Nicht-E2
197	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	Nicht-E2
198	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht-E2
199	NCT02437370	Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437370	Nicht-E2
200	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	Nicht-E2
201	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht-E2
202	NCT02500121	Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500121	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
203	NCT02501096	Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096	Nicht-E2
204	NCT02560636	Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560636	Nicht-E6
205	NCT02581982	Paclitaxel and Pembrolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581982	Nicht-E6
206	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324	Nicht-E2
207	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253	Nicht-E2
208	NCT02621151	Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621151	Nicht-E2
209	NCT02625961	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625961	Nicht-E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
210	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht-E2
211	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht-E2
212	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662062	Nicht-E6
213	NCT02690558	Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690558	Nicht-E2
214	NCT02717156	Combination Therapy With Pembrolizumab and sEphB4-HSA in Previously Treated Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717156	Nicht-E2
215	NCT02736266	Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736266	Nicht-E6
216	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808143	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
217	NCT02826564	Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02826564	Nicht-E2
218	NCT02880345	RADVAX™: A Trial of Combined Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Have Progressed on Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02880345	Nicht-E1
219	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914	Nicht-E2
220	NCT02925533	Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925533	Nicht-E2
221	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht-E2
222	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914	Nicht-E2
223	NCT03115801	A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
224	NCT03123055	A Study of B-701 in Combination With Pembrolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123055	Nicht-E2
225	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889	Nicht-E2
226	NCT03212651	Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212651	Nicht-E6
227	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht-E1
228	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht-E2
229	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht-E2
230	NCT03240016	Abraxane With Anti-PD1/PDL1 in Patients With Advanced Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03240016	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
231	NCT03244384	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244384	Nicht-E6
232	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080	Nicht-E2
233	NCT03287050	Anti-PD(L)1 and SBRT in the Treatment of Advanced, Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03287050	Nicht-E2
234	NCT03288545	A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288545	Nicht-E2
235	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334	Nicht-E2
236	NCT03319745	Pembrolizumab in Treating Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319745	Nicht-E6
237	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht-E2
238	NCT03345134	Pembrolizumab in Combination With BCG After Ablation in Patients With UUTCC Without Nephroureterectomy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345134	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
239	NCT03361865	Pembrolizumab in Combination With Epacadostat or Placebo in Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-672/ECHO-307). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361865	Nicht-E2
240	NCT03374488	Pembrolizumab + Epacadostat vs Pembrolizumab + Placebo in Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374488	Nicht-E2
241	NCT03390504	A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390504	Nicht-E2
242	NCT03407976	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	Nicht-E2
243	NCT03419130	Radiation Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Localized Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419130	Nicht-E2
244	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435952	Nicht-E2
245	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
246	NCT03464734	Pembrolizumab and Nab Paclitaxel in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464734	Nicht-E1
247	NCT03486197	Neutron Radiation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486197	Nicht-E2
248	NCT03504163	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for High Risk T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504163	Nicht-E6
249	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht-E2
250	NCT03534804	Cabozantinib Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Cisplatin-Ineligible Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534804	Nicht-E2
251	NCT03547973	Phase II Open Label, Study of IMMU-132 in Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547973	Nicht-E1
252	NCT03582475	Pembrolizumab With Combination Chemotherapy in Treating Participants With Locally Advanced or Metastatic Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium or Prostate. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03582475	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
253	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht-E2
254	NCT03606174	Study of Sitravatinib + PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03606174	Nicht-E2
255	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht-E2
256	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	Nicht-E2
257	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht-E2
258	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	Nicht-E2
259	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
260	NCT03832673	Pembrolizumab-Epacadostat Combination to Treat Muscle-invasive Bladder Urothelial Cancer: PECULIAR Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03832673	Nicht-E2
261	NCT03836352	Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836352	Nicht-E2
262	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht-E2
263	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht-E2
264	NCT03854474	Tazemetostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854474	Nicht-E2
265	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
266	NCT03898180	Study of First-line Pembrolizumab (MK-3475) With Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Urothelial Carcinoma Cisplatin-ineligible Participants Whose Tumors Express Programmed Cell Death-Ligand 1 and in Participants Ineligible for Platinum-containing Chemotherapy (MK-7902-011/E7080-G000-317/ LEAP-011). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03898180	Nicht-E2
267	NCT03924856	Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Neoadjuvant Chemotherapy Versus Perioperative Placebo Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-866/KEYNOTE-866). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03924856	Nicht-E2
268	NCT03924895	Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Cisplatin-ineligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03924895	Nicht-E2
269	NCT03935347	Adoptive Cell Therapy With (LN-145) in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Transitional Cell Cancer Who Have Failed Cisplatin-Based Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935347	Nicht-E2
270	NCT03978624	Window of Opportunity Study of Pembrolizumab Alone and in Combinations in Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03978624	Nicht-E3
271	NCT04003610	Pemigatinib + Pembrolizumab vs Pemigatinib Alone vs Standard of Care for Urothelial Carcinoma (FIGHT-205). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003610	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
272	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744	Nicht-E2
273	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342	Nicht-E2
274	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	Nicht-E2
275	NCT04158336	A Study of ZN-c3 in Participants With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04158336	Nicht-E2
276	NCT04164082	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Pembrolizumab, to the Usual Intravesical Chemotherapy Treatment (Gemcitabine) for the Treatment of BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164082	Nicht-E2
277	NCT04179110	Study of Pembrolizumab and Ramucirumab in Pts With Progressive TCC After Treatment With an Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179110	Nicht-E2
278	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
279	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766	Nicht-E2
280	NCT04223856	Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223856	Nicht-E2
281	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht-E2
282	NCT04241185	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) Versus CRT Alone in Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-992/KEYNOTE-992). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04241185	Nicht-E2
283	NCT04254107	A Safety Study of SEA-TGT (SGN-TGT) in Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254107	Nicht-E2
284	NCT04291755	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291755	Nicht-E1
285	NCT04322643	Intermittent Checkpoint Inhibitor Therapy In Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322643	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
286	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 Alone and With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795	Nicht-E2
287	NCT04383743	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy Before Surgery for the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383743	Nicht-E2
288	NCT04383743	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy Before Surgery for the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383743	Nicht-E2
289	NCT04383938	Phase ½ Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938	Nicht-E2
290	NCT04387461	Study of CG0070 Given in Combination With Pembrolizumab, in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04387461	Nicht-E2
291	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857	Nicht-E2
292	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04452214	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
293	NCT04486781	A Study of Pembrolizumab+ sEphB4 in Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486781	Nicht-E2
294	NCT04601857	Futibatinib and Pembrolizumab Combination in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04601857	Nicht-E2
295	NCT04637594	Trying to Find the Correct Length of Treatment With Immune Checkpoint Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04637594	Nicht-E3
296	NCT04700124	Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-B15/ KEYNOTE-B15 / EV-304). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04700124	Nicht-E2
297	NCT04701918	Pembrolizumab And Cryoablation In Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04701918	Nicht-E6
298	PER-045-18	A PHASE 3 TRIAL OF BCG WITH OR WITHOUT PEMBROLIZUMAB (MK-3475) FOR HR NMIBC (KEYNOTE-676). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-045-18	Nicht-E2
299	PER-074-14	A PHASE III RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) VERSUS PACLITAXEL, DOCETAXEL OR VINFLUNINE IN SUBJECTS WITH RECURRENT OR PROGRESSIVE METASTATIC UROTHELIAL CANCER. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 01.02.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-074-14	Nicht-E3

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 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 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab mit oder ohne Platinbasierte Kombinationschemotherapie vs. Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene, dreiarmlige Phase-III-Studie, mit Zuteilungsverhältnis: 1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Folgende Amendments wurden vorgenommen:</p> <p><u>Amendment für Frankreich (28.10.2016)</u> Aktualisierung der Zulassungskriterien, insbesondere im Hinblick auf die geschätzte Kreatinin-Clearance als Beurteilung der Nierenfunktion und die Anforderung von Hördiagrammen, da Patienten mit einem Grad ≥ 2 der audiometrischen Schwerhörigkeit nicht für Cisplatin zugelassen sind.</p> <p><u>Amendment für Gesamtstudie (27.09.2017)</u> Basierend auf den Ergebnissen von KEYNOTE 045 (KN045) und KEYNOTE 052 (KN052) wurde der SAP überarbeitet und vereinfacht (für Frankreich am 30.11.2017).</p> <p><u>Amendment für Gesamtstudie (14.03.2018)</u> Basierend auf der Überprüfung der vorläufigen Daten der KEYNOTE 361 die Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS < 10 exprimieren, in den Pembrolizumab-Arm, zu stoppen (für Frankreich am 12.03.2018).</p> <p><u>Amendment für Gesamtstudie (23.10.2019)</u> Um einen möglichen verzögerten Behandlungseffekt zu berücksichtigen, der bei den Daten der Immuntherapie-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie außerhalb dieser Studie beobachtet wurde, wurde das SAP überarbeitet (für Frankreich am 24.10.2019). <u>Amendment für Gesamtstudie (09.04.2020)</u></p> <p>Aufgrund der Abnahme von PFS Ereignissen wurde die Anforderung für die finale Analyse von etwa 532 PFS-Ereignissen in den Armen Pembrolizumab + Chemotherapie und Chemotherapie bei allen Patienten entfernt. Die restlichen Anforderungen für die finale Analyse bleiben bestehen (für Frankreich 10.04.2020).</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines fortgeschrittenen/unresektablen (inoperablen) oder metastasierten Urothelkarzinoms des Nierenbeckens, des Ureters (obere Harnwege), der Blase oder der Harnröhre. - Messbare Krankheit nach RECIST 1.1. - Schriftlich gegebene Zustimmung/Einwilligung des Patienten für die Studie. - Am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ist der Patient ≥ 18 Jahre alt gewesen. - Der Patient hatte keine vorherige systemische Chemotherapie für ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom erhalten. - Bereitgestelltes Gewebe für die Biomarker-Analyse aus einer archivierten Gewebeprobe oder einer neu gewonnenen Kern- oder Exzisionsbiopsie einer zuvor nicht bestrahlten Tumorerkrankung aus einem muskelinvasiven Urothelkarzinom oder einer Biopsie einer vom ursprünglichen Tumor stammenden Metastase. - ECOG-Leistungsstatus von 0, 1 oder 2. - Nachweis einer adäquaten Organfunktion, wie im Studienprotokoll definiert. - Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest vorlegen. - Weibliche oder männliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, eine adäquate Methode der Empfängnisverhütung für die Dauer der Studie bis 120 Tage nach der letzten Pembrolizumabdosis oder 180 Tage nach der Chemotherapie anzuwenden. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hatte eine Erkrankung, die für eine lokale Therapie mit kurativer Absicht geeignet war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Sind derzeit Patient und erhielten eine Studientherapie oder hatten an einer Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen und erhielten eine Studientherapie oder verwendeten ein Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Behandlungsdosis. - Hat eine Diagnose von Immundefizienz oder eine systemische Steroidtherapie innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie erhalten. - Hatte eine aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderte (d. h. mit Verwendung von krankheitsmodifizierenden Mitteln wie Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). - Hatte eine vorherigen monoklonalen Antikörper zur direkten antineoplastischen Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (6 Wochen bei Nitrosoharnstoffen oder Mitomycin C) oder Patienten, die sich nicht von UE aufgrund von monoklonalen Antikörpern, die mehr als 4 Wochen zuvor verabreicht wurden, erholt haben (d. h. \leq Grad 1 oder zu Baseline). - Hatte sich nicht von UE aufgrund eines zuvor verabreichten Wirkstoffs erholt (d. h. $UE \leq$ Grad 1 oder zu Baseline). - Hatte eine bekannte zusätzliche bösartige Erkrankung, die innerhalb der letzten 5 Jahren fortgeschritten war oder eine aktive Behandlung erforderte. - Hatte eine (nicht infektiöse) Pneumonitis in der Vorgeschichte, die Steroide erforderte oder eine aktuelle Pneumonitis. - Hatte eine bekannte Vorgeschichte von aktiver Tuberkulose (<i>Bacillus tuberculosis</i>). - Hatte eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert. - In der Vorgeschichte gab es eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf Pembrolizumab, Gemcitabin, Carboplatin oder Cisplatin oder deren Analoga und/oder auf einen ihrer Hilfsstoffe. - Hatte eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie, welche die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten, die Teilnahme des Patienten für die gesamte Dauer der Studie beeinträchtigten oder nach Meinung des behandelnden Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten war, an der Studie teilzunehmen. - Hatte bekannte psychiatrische Störungen oder Substanzmissbrauch, die die Kooperation mit den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anforderungen der Studie beeinträchtigt hätte; zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ein regelmäßiger Nutzer (einschließlich "Freizeitkonsum") einer oder mehrerer illegaler Drogen oder in der jüngeren Vergangenheit (innerhalb des letzten Jahres) Drogen- oder Alkoholmissbrauch.</p> <ul style="list-style-type: none"> - War schwanger oder stillte, oder erwartete innerhalb der geplanten Studiendauer, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Pembrolizumabdosis oder 180 Tage nach der letzten Chemotherapie, schwanger zu werden oder Kinder zu zeugen. - Vorgegangene Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2 Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor (z. B. CTLA-4, OX-40, CD137) gerichtet ist. - Hatte eine bekannte HIV-Anamnese (HIV-1/2 Antikörper). - Hatten eine bekannte aktive Hepatitis B (z. B. HBsAg reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. wurde HCV-RNA nachgewiesen). - Innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Beginn der Studientherapie einen Lebendvirus Impfstoff erhalten. - Hatte bekannte aktive Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis. - Hatte symptomatischen Aszites oder Pleuraerguss; ein Patient, der nach der Behandlung dieser Erkrankungen klinisch stabil war, war teilnahmeberechtigt. - Hatte eine vorherige allogene Stammzell- oder Knochenmarktransplantation.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	172 Zentren in den folgenden 21 Ländern: Argentinien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Japan, Korea, Niederlande, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Großbritannien und USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In allen Studienarmen wurde die Medikation per Infusion gegeben: <u>Arm 1:</u> Pembrolizumab 200 mg + Chemotherapie <u>Arm 2:</u> Pembrolizumab 200 mg <u>Arm 3:</u> Chemotherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin (1.000 mg/m ²) und Cisplatin (70 mg/m ²). Wenn der Patient für Cisplatin nicht geeignet war, wurde Carboplatin verwendet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p>Vergleich des PFS bei Verwendung von RECIST 1.1, bewertet durch BICR in der gesamten Teilnehmerpopulation für Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, und Vergleich des OS für Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie in der gesamten Patientenpopulation und für Pembrolizumab allein im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie in der PD-L1 CPS \geq 10 und der gesamten Teilnehmerpopulation. PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST 1.1 basierend auf BICR oder Tod aufgrund einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt OS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit bei allen Patienten (PD-L1 CPS \geq 10 und CPS < 10) in allen Behandlungsarmen. - Vergleich der ORR nach RECIST 1.1, bewertet durch BICR, zwischen den folgenden Behandlungsvergleichen: <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab vs. Chemotherapie - Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie - Auswertung der DOR bei allen Patienten (PD-L1 CPS \geq 10 und CPS < 10) bei Verwendung von RECIST 1.1, bewertet durch BICR in allen Behandlungsarmen. - Auswertung der CDR bei allen Patienten (PD-L1 CPS \geq 10 und CPS < 10) bei Verwendung von RECIST 1.1, bewertet durch BICR in allen Behandlungsarmen. - Abschätzung des PFS zu den Meilensteinzeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate) bei allen Patienten (PD-L1 CPS \geq 10 und CPS < 10) bei Verwendung von RECIST 1.1, bewertet durch BICR in allen Behandlungsarmen. - Bewertung der TTD und der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualitäts-Scores gegenüber der Baseline, bewertet mit dem EORTC QLQ-C30 von allen Patienten (sowohl PD-L1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>CPS \geq 10 als auch CPS < 10) in allen Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Charakterisierung des Gesundheitsnutzens in allen Behandlungsarmen, einschließlich der Veränderungen gegenüber der Baseline in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Verwendung der Multi-Item- und Single-Item-Skalen des EORTC QLQ-C30 und der Werte für den Gesundheitszustand und den Nutzen bei Verwendung des EuroQol EQ-5D bei allen Patienten. - Charakterisierung des Nutzens mittels EuroQol EQ-5D bei allen Patienten (sowohl PD-L1 CPS \geq 10 als auch CPS < 10). - Vergleich des PFS, bewertet durch BICR unter Verwendung von irRECIST bei PD-L1 CPS \geq 10 Patienten und bei allen Patienten (sowohl PD-L1 CPS \geq 10 als auch CPS < 10) zwischen den folgenden Behandlungsvergleichen: <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab vs. Chemotherapie - Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie - Vergleich der ORR, bewertet durch BICR mit irRECIST bei allen Patienten (PD-L1 CPS \geq 10 und CPS < 10) zwischen den folgenden Behandlungsvergleichen: <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab vs. Chemotherapie - Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie - Charakterisierung der PK- und pharmakodynamischen Profile der Behandlung mit Pembrolizumab in den Behandlungsarmen Pembrolizumab und Pembrolizumab + Chemotherapie. - Identifizierung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Biomarker, die auf klinisches Ansprechen/Resistenz, Sicherheit, pharmakodynamische Aktivität und/oder den Wirkmechanismus von Pembrolizumab und anderen Behandlungen hinweisen könnte.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Stichprobengröße beträgt 990 Patienten. Für die OS Analyse bei allen Patienten hat die Studie eine Power von ca. 94 %, um zu zeigen, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie der Chemotherapie bei einem ursprünglich zugewiesenen einseitigen 2,0 % α Niveau überlegen ist, wenn die zugrunde liegende HR 0,7 beträgt. Die PFS-Analyse bei allen Patienten hat eine Power von ca. 97 %, um zu zeigen, dass die Kombination der Chemotherapie überlegen ist, bei einem ursprünglich zugewiesenen einseitigen α Niveau von 0,5 %, wenn die zugrunde liegende HR 0,675 beträgt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden 3 Zwischenanalysen geplant: Die erste Zwischenanalyse (Sicherheitsanalyse) wird durchgeführt, wenn 10 Patienten im Pembrolizumab + Chemotherapie Arm den 2. Zyklus abgeschlossen haben. Die zweite Zwischenanalyse (Wirksamkeitsprüfung) wird durchgeführt, wenn etwa 347 PFS-Ereignisse im Pembrolizumab + Chemotherapie und Chemotherapie Arm beobachtet wurden. Die dritte Zwischenanalyse (Wirksamkeitsprüfung) wird durchgeführt, wenn etwa 357 OS-Ereignisse im Pembrolizumab + Chemotherapie und Chemotherapie Arm beobachtet wurden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird mittels IVRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren werden sowohl für den stratifizierten Log-Rank-Test als auch für das stratifizierte Cox-Modell verwendet. Die stratifizierten Analysen für primäre und sekundäre Ziele greifen auf die im IVRS erfassten Stratifizierungsinformationen zurück.
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	Obwohl die Behandlung in dieser Studie offen war, war der Zugang zum Zuweisungsplan für Zusammenfassungen oder Analysen eingeschränkt und dokumentiert. Alle Ergebnisse basierend auf Bildgebung wurden vom BICR ausgewertet. Die Zuteilung erfolgt mittels IVRS.
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?	Das Randomisierungsschema wird vorher durch einen unabhängigen Statistiker festgelegt. Die Randomisierung wird mittels IVRS durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	Obwohl die Behandlung in dieser Studie offen war, war der Zugang zum Zuweisungsplan für Zusammenfassungen oder Analysen eingeschränkt und dokumentiert. Alle Ergebnisse basierend auf Bildgebung wurden vom BICR ausgewertet.
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) Nein b) Nein c) Alle Ergebnisse basierend auf Bildgebung wurden vom BICR ausgewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Medikationen wurden auf dieselbe Art und Weise verabreicht. Es lag keine Verblindung der Studienmedikation vor.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären Hypothesen werden durch den Vergleich von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Chemotherapie in Bezug auf das PFS, Pembrolizumab + Chemotherapie mit Chemotherapie und Pembrolizumab mit Chemotherapie in Bezug auf das OS mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests evaluiert. Die Schätzung des HR wird mit einem Cox-Regressions-Modell durchgeführt. Die Ereignisraten über die Zeit werden innerhalb jedes Behandlungsarms mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse erfolgt nach einem mehrstufigen Ansatz. Die Stufen unterscheiden sich in Bezug auf die durchzuführenden Analysen. Für diese Studie sind keine Tier 1 Ereignisse definiert. Tier 2 Parameter werden über Punktschätzungen mit 95 %-KI für Vergleiche zwischen den Armen bewertet; für Tier 3 Sicherheitsparameter werden Punktschätzungen nach Behandlungsarmen angegeben. Das KI zwischen den Behandlungen werden nach der Methode von Mietinen und Nurminen berechnet. Es werden keine formalen Behandlungsvergleiche mit p-Werten durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Liste der Subgruppen: - Altersgruppen (< 65 vs. ≥ 65; < 65 vs. ≥ 65; < 75 vs. ≥ 75 und < 85 vs. ≥ 85 Jahre) - Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) - PD-L1-Untergruppe (CPS ≥ 10 vs. CPS < 10) - ECOG-Leistungsstatus (0/1 vs. 2) - Cisplatin vs. Carboplatin - Region (Europa vs. nicht-Europa) - Raucherstatus (Nie vs. Ehemalig vs. Aktiv)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß) - Vorherige (neo)adj. Chemotherapie (Ja vs. Nein) - Vorliegen von Lebermetastasen (Ja vs. Nein) - Baseline Hämoglobin (< 10 g/dl vs. ≥ 10 g/dl) - Baseline Tumorgröße (< Median vs. ≥ Median) - Bajorin Risikofaktor (0 vs. 1 vs. 2) - Lage des Primärtumors (Obere Harnwege vs. Untere Harnwege) - Viszerale Erkrankung zur Baseline (Lymphknotenmetastasen vs. Viszerale Metastasen vs. Keine Lymphknotenmetastasen oder viszerale Metastasen) - Vorliegen von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p><u>Arm 1:</u> Pembrolizumab 200 mg + Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 351 b) 347 c) 347 <p><u>Arm 2:</u> Pembrolizumab 200 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 307 b) 304 c) 304 <p><u>Arm 3:</u> Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 352 b) 342 c) 342
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Arm 1: Pembrolizumab 200 mg + Chemotherapie</u></p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 58 Klinische Progression: 19 Komplettes Ansprechen: 3 Nichteinhaltung der Studienmedikation: 2 Keine Studienmedikation als Krebstherapie: 4 Entscheidung des Prüfarztes: 2 Fortschreitende Erkrankung: 189 Zustimmung zurückgezogen: 12</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Arm 2: Pembrolizumab 200 mg</u> Unerwünschtes Ereignis: 44 Klinische Progression: 23 Komplettes Ansprechen: 2 Ausgeschlossene Medikamente: 1 Nichteinhaltung der Studienmedikation: 1 Keine Studienmedikation als Krebstherapie: 1 Fortschreitende Erkrankung: 174 Zustimmung zurückgezogen: 11 <u>Arm 3: Chemotherapie</u> Unerwünschtes Ereignis: 46 Klinische Progression: 20 Komplettes Ansprechen: 1 Nichteinhaltung der Studienmedikation: 1 Keine Studienmedikation als Krebstherapie: 5 Entscheidung des Prüfarztes: 3 Fortschreitende Erkrankung: 57 Zustimmung zurückgezogen: 14
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	03.10.2016: erster Patient, erster Besuch 29.04.2020: letzter Patient, letzter Besuch 29.04.2020: Stichtag für Analyse
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010. BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; DCR: Krankheitsbekämpfungsrates; DOR: Ansprechdauer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eDMC: Externer Datenüberwachungsausschuss; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer 30; EuroQol EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HR: Hazard Ratio; irRECIST: Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan; TTD: Zeit bis zur traditionellen Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

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

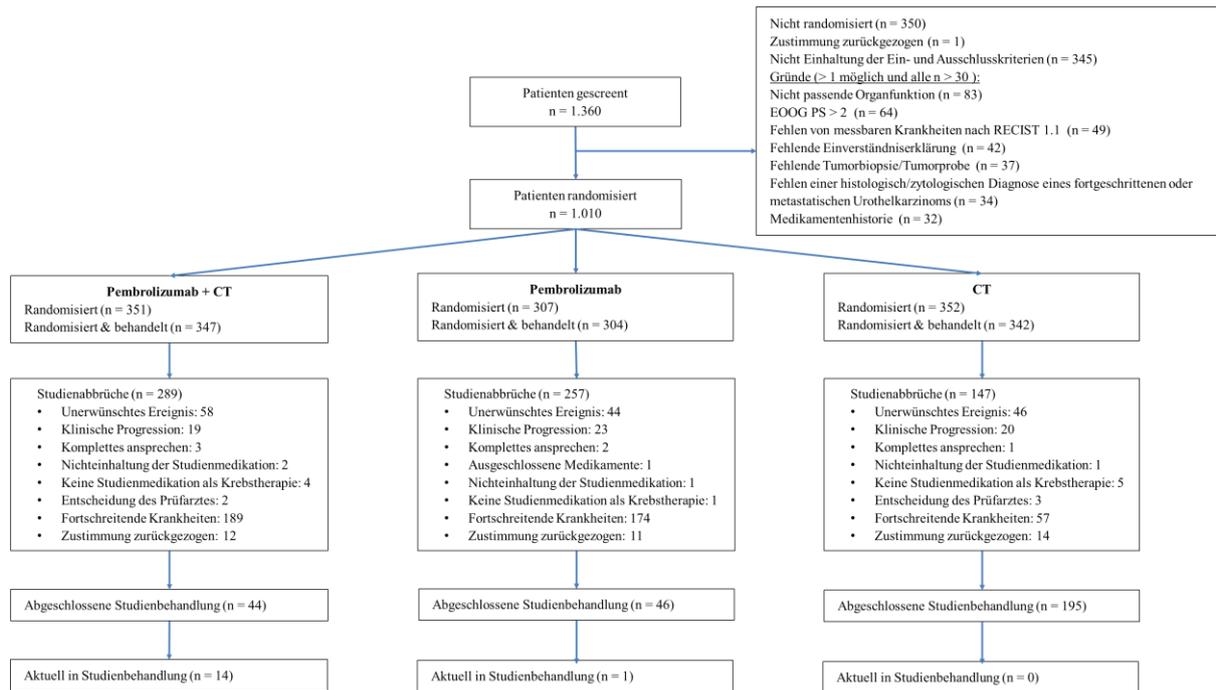


Abbildung 67: Patientenfluss der Studie KEYNOTE 361

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 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: KEYNOTE 361

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 361 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	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

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

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS \geq 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß Galsky Kriterien).

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 361 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 361 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS ≥ 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß Galsky Kriterien).

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

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme 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, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS ≥ 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß Galsky Kriterien).

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

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurden 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 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. 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) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgt durch den unverblindeten Patienten.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS ≥ 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß Galsky Kriterien).

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

Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten betragen bei den beiden Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 18 betragen 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 und der EQ 5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G. Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensierung, so dass insgesamt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als hoch eingestuft wird.

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

Die Einschätzung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt durch den unverblindeten Patienten.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS \geq 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß Galsky Kriterien).

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

Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten betragen bei den Fragebögen (EORTC QLQ-C30) bis Woche 9 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 18 betragen 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-G.
Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden besteht Potenzial für eine informative Zensurierung, so dass insgesamt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft wird.

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

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS \geq 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß Galsky Kriterien).

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

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der ASaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS ≥ 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß Galsky Kriterien).

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

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Zulassung werden in diesem Nutzendossier die Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit einer PD-L1 Expression CPS \geq 10 präsentiert, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet waren (gemäß Galsky Kriterien).

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

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 361 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist somit als niedrig anzusehen.

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.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**Inhaltsverzeichnis**

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse.....	320
Anhang 4-G1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS	324
Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie KEYNOTE 361	336
Anhang 4-G3: Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) der Studie KEYNOTE 361	344
Anhang 4-G4: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT.....	383

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4G-1: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30	324
Tabelle 4G-2: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS	330
Tabelle 4G-3: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	344
Tabelle 4G-4: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	345
Tabelle 4G-5: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	346
Tabelle 4G-6: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	347
Tabelle 4G-7: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	348
Tabelle 4G-8: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349
Tabelle 4G-9: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	350
Tabelle 4G-10: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	351
Tabelle 4G-11: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	352
Tabelle 4G-12: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Durchfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	353
Tabelle 4G-13: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die EQ-5D VAS (7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	354
Tabelle 4G-14: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die EQ-5D VAS (10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	355
Tabelle 4G-15: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den globalen Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	356
Tabelle 4G-16: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	357
Tabelle 4G-17: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	358
Tabelle 4G-18: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	359

Tabelle 4G-19: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	360
Tabelle 4G-20: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	361
Tabelle 4G-21: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	362
Tabelle 4G-22: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	363
Tabelle 4G-23: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	364
Tabelle 4G-24: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	365
Tabelle 4G-25: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	366
Tabelle 4G-26: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	369
Tabelle 4G-27: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	376
Tabelle 4G-28: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	378

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4G-1: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65) für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361 ..	336
Abbildung 4G-2: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach ECOG (0/1 vs. 2) für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361 .	337
Abbildung 4G-3: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) für die Symptomskala Durchfall des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361	337
Abbildung 4G-4: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) für die EQ-5D VAS (10 Punkte) der Studie KEYNOTE 361	338
Abbildung 4G-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361	340
Abbildung 4G-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361	340
Abbildung 4G-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für die Subgruppe ECOG Status (0/1 vs. 2) der Studie KEYNOTE 361	341
Abbildung 4G-8: Kaplan-Meier-Kurven der SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361	342
Abbildung 4G-9: Kaplan-Meier-Kurven für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361	343
Abbildung 4G-10: Kaplan-Meier-Kurven der SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361	343

Anhang 4-G1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 und die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (29.04.2020) der Studie KEYNOTE 361.

Anhang 4-G1.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4G-1: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
BASELINE	Completed	50 (90.9)	55 (88.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	50 (90.9)	55 (88.7)
	Missing by Design	0 (0.0)	0 (0.0)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	55 (100.0)	62 (100.0)
	Not completed	5 (9.1)	7 (11.3)
	Not Completed Due To Site Staff Error	3 (5.5)	0 (0.0)
	Other	2 (3.6)	4 (6.5)
	With Visit, No Record	0 (0.0)	3 (4.8)
WEEK 3	Completed	44 (80.0)	53 (85.5)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	44 (86.3)	53 (94.6)
	Missing by Design	4 (7.3)	6 (9.7)
	Subject Died	1 (1.8)	0 (0.0)
	Visit Not Scheduled	3 (5.5)	6 (9.7)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	51 (92.7)	56 (90.3)
	Not completed	7 (12.7)	3 (4.8)
	Not Completed Due To Site Staff Error	1 (1.8)	2 (3.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	2 (3.6)	0 (0.0)
	Other	2 (3.6)	1 (1.6)
WEEK 6	Completed	41 (74.5)	49 (79.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	41 (87.2)	49 (87.5)
	Missing by Design	8 (14.5)	6 (9.7)
	Discontinued Due To Clinical Progression	1 (1.8)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Died	0 (0.0)	1 (1.6)
	Visit Not Scheduled	6 (10.9)	3 (4.8)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	47 (85.5)	56 (90.3)
	Not completed	6 (10.9)	7 (11.3)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1 (1.8)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2 (3.6)	0 (0.0)
	Subject In Hospital Or Hospice	0 (0.0)	1 (1.6)
	Subject Refused For Other Reasons	2 (3.6)	1 (1.6)
	Other	0 (0.0)	4 (6.5)
With Visit, No Record	1 (1.8)	1 (1.6)	
WEEK 9	Completed	41 (74.5)	51 (82.3)

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	41 (87.2)	51 (89.5)
	Missing by Design	8 (14.5)	5 (8.1)
	Discontinued Due To Adverse Event	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Clinical Progression	1 (1.8)	2 (3.2)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	4 (7.3)	0 (0.0)
	Subject Died	2 (3.6)	0 (0.0)
	Visit Not Scheduled	1 (1.8)	1 (1.6)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	47 (85.5)	57 (91.9)
	Not completed	6 (10.9)	6 (9.7)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1 (1.8)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	0 (0.0)	3 (4.8)
	Subject In Hospital Or Hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	1 (1.6)
	Other	2 (3.6)	2 (3.2)
	With Visit, No Record	1 (1.8)	0 (0.0)
WEEK 18	Completed	33 (60.0)	33 (53.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	33 (82.5)	33 (73.3)
	Missing by Design	15 (27.3)	17 (27.4)
	Discontinued Due To Adverse Event	4 (7.3)	2 (3.2)
	Discontinued Due To Clinical Progression	1 (1.8)	5 (8.1)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	10 (18.2)	6 (9.7)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	0 (0.0)	1 (1.6)
	Subject Died	0 (0.0)	1 (1.6)
	Visit Not Scheduled	0 (0.0)	1 (1.6)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	40 (72.7)	45 (72.6)
	Not completed	7 (12.7)	12 (19.4)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1 (1.8)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	4 (7.3)	3 (4.8)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	1 (1.6)
	Other	0 (0.0)	3 (4.8)
	With Visit, No Record	1 (1.8)	5 (8.1)
WEEK 27	Completed	20 (36.4)	12 (19.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	20 (66.7)	12 (80.0)
	Missing by Design	25 (45.5)	47 (75.8)
	Discontinued Due To Adverse Event	4 (7.3)	6 (9.7)

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
	Discontinued Due To Clinical Progression	1 (1.8)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	19 (34.5)	10 (16.1)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	0 (0.0)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	18 (29.0)
	Subject Died	1 (1.8)	0 (0.0)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	30 (54.5)	15 (24.2)
	Not completed	10 (18.2)	3 (4.8)
	Not Completed Due To Site Staff Error	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	4 (7.3)	1 (1.6)
	Other	2 (3.6)	2 (3.2)
	With Visit, No Record	3 (5.5)	0 (0.0)
WEEK 36	Completed	18 (32.7)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^e	18 (78.3)	0 (0.0)
	Missing by Design	32 (58.2)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	6 (10.9)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	23 (41.8)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	23 (41.8)	0 (0.0)
	Not completed	5 (9.1)	0 (0.0)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Did Not Complete Due To Side Effects Of Treatment	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	2 (3.6)	0 (0.0)
WEEK 45	Completed	13 (23.6)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^e	13 (72.2)	0 (0.0)
	Missing by Design	37 (67.3)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	26 (47.3)	12 (19.4)

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	18 (32.7)	0 (0.0)
	Not completed	5 (9.1)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
	Other	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	3 (5.5)	0 (0.0)
WEEK 54	Completed	13 (23.6)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	13 (86.7)	0 (0.0)
	Missing by Design	40 (72.7)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	29 (52.7)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	15 (27.3)	0 (0.0)
	Not completed	2 (3.6)	0 (0.0)
	Other	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	1 (1.8)	0 (0.0)
WEEK 66	Completed	10 (18.2)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	10 (71.4)	0 (0.0)
	Missing by Design	41 (74.5)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	30 (54.5)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	14 (25.5)	0 (0.0)
	Not completed	4 (7.3)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2 (3.6)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	2 (3.6)	0 (0.0)
WEEK 78	Completed	7 (12.7)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	7 (50.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
	Missing by Design	41 (74.5)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	30 (54.5)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	14 (25.5)	0 (0.0)
	Not completed	7 (12.7)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2 (3.6)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
	Other	2 (3.6)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	2 (3.6)	0 (0.0)
WEEK 90	Completed	11 (20.0)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^e	11 (84.6)	0 (0.0)
	Missing by Design	42 (76.4)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	31 (56.4)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	13 (23.6)	0 (0.0)
	Not completed	2 (3.6)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	1 (1.8)	0 (0.0)
WEEK 102	Completed	7 (12.7)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^e	7 (58.3)	0 (0.0)
	Missing by Design	43 (78.2)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	32 (58.2)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	12 (21.8)	0 (0.0)
	Not completed	5 (9.1)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2 (3.6)	0 (0.0)
	Other	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	2 (3.6)	0 (0.0)

a: Database Cutoff Date: 29APR2020
b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population
c: Expected to complete questionnaire includes all subjects who do not have missing data due to a missing by design reason
d: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among those who are expected to complete the questionnaire at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of subjects in the analysis population (N) PRO: Patient Reported Outcome (N)
PRO: Patient Reported Outcome

Anhang 4-G1.2: Rücklaufquoten des EQ-5D VAS

Tabelle 4G-2: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
BASELINE	Completed	50 (90.9)	55 (88.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	50 (90.9)	55 (88.7)
	Missing by Design	0 (0.0)	0 (0.0)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	55 (100.0)	62 (100.0)
	Not completed	5 (9.1)	7 (11.3)
	Not Completed Due To Site Staff Error	3 (5.5)	0 (0.0)
	Other	2 (3.6)	4 (6.5)
	With Visit, No Record	0 (0.0)	3 (4.8)
WEEK 3	Completed	45 (81.8)	55 (88.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	45 (88.2)	55 (98.2)
	Missing by Design	4 (7.3)	6 (9.7)
	Subject Died	1 (1.8)	0 (0.0)
	Visit Not Scheduled	3 (5.5)	6 (9.7)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	51 (92.7)	56 (90.3)
	Not completed	6 (10.9)	1 (1.6)
	Not Completed Due To Site Staff Error	0 (0.0)	1 (1.6)
	Subject In Hospital Or Hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	2 (3.6)	0 (0.0)
	Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With Visit, No Record	1 (1.8)	0 (0.0)	
WEEK 6	Completed	41 (74.5)	50 (80.6)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	41 (87.2)	50 (89.3)
	Missing by Design	8 (14.5)	6 (9.7)
	Discontinued Due To Clinical Progression	1 (1.8)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Died	0 (0.0)	1 (1.6)
	Visit Not Scheduled	6 (10.9)	3 (4.8)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	47 (85.5)	56 (90.3)
	Not completed	6 (10.9)	6 (9.7)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1 (1.8)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2 (3.6)	0 (0.0)
	Subject In Hospital Or Hospice	0 (0.0)	1 (1.6)
	Subject Refused For Other Reasons	2 (3.6)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	4 (6.5)
With Visit, No Record	1 (1.8)	1 (1.6)	

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
WEEK 9	Completed	42 (76.4)	51 (82.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	42 (89.4)	51 (89.5)
	Missing by Design	8 (14.5)	5 (8.1)
	Discontinued Due To Adverse Event	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Clinical Progression	1 (1.8)	2 (3.2)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	4 (7.3)	0 (0.0)
	Subject Died	2 (3.6)	0 (0.0)
	Visit Not Scheduled	1 (1.8)	1 (1.6)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	47 (85.5)	57 (91.9)
	Not completed	5 (9.1)	6 (9.7)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1 (1.8)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	0 (0.0)	3 (4.8)
	Subject In Hospital Or Hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	1 (1.6)
	Other	1 (1.8)	2 (3.2)
With Visit, No Record	1 (1.8)	0 (0.0)	
WEEK 18	Completed	33 (60.0)	33 (53.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	33 (82.5)	33 (73.3)
	Missing by Design	15 (27.3)	17 (27.4)
	Discontinued Due To Adverse Event	4 (7.3)	2 (3.2)
	Discontinued Due To Clinical Progression	1 (1.8)	5 (8.1)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	10 (18.2)	6 (9.7)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	0 (0.0)	1 (1.6)
	Subject Died	0 (0.0)	1 (1.6)
	Visit Not Scheduled	0 (0.0)	1 (1.6)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	40 (72.7)	45 (72.6)
	Not completed	7 (12.7)	12 (19.4)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1 (1.8)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	4 (7.3)	3 (4.8)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	1 (1.6)
	Other	0 (0.0)	3 (4.8)
With Visit, No Record	1 (1.8)	5 (8.1)	
WEEK 27	Completed	21 (38.2)	12 (19.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	21 (70.0)	12 (80.0)
	Missing by Design	25 (45.5)	47 (75.8)

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
	Discontinued Due To Adverse Event	4 (7.3)	6 (9.7)
	Discontinued Due To Clinical Progression	1 (1.8)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	19 (34.5)	10 (16.1)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	0 (0.0)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	18 (29.0)
	Subject Died	1 (1.8)	0 (0.0)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	30 (54.5)	15 (24.2)
	Not completed	9 (16.4)	3 (4.8)
	Not Completed Due To Site Staff Error	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	4 (7.3)	1 (1.6)
	Other	1 (1.8)	2 (3.2)
	With Visit, No Record	3 (5.5)	0 (0.0)
WEEK 36	Completed	18 (32.7)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^e	18 (78.3)	0 (0.0)
	Missing by Design	32 (58.2)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	6 (10.9)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	23 (41.8)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	23 (41.8)	0 (0.0)
	Not completed	5 (9.1)	0 (0.0)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Did Not Complete Due To Side Effects Of Treatment	1 (1.8)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	2 (3.6)	0 (0.0)
WEEK 45	Completed	13 (23.6)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^e	13 (72.2)	0 (0.0)
	Missing by Design	37 (67.3)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
	Discontinued Due To Progressive Disease	26 (47.3)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	18 (32.7)	0 (0.0)
	Not completed	5 (9.1)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
	Other	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	3 (5.5)	0 (0.0)
WEEK 54	Completed	13 (23.6)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	13 (86.7)	0 (0.0)
	Missing by Design	40 (72.7)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	29 (52.7)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	15 (27.3)	0 (0.0)
	Not completed	2 (3.6)	0 (0.0)
	Other	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	1 (1.8)	0 (0.0)
WEEK 66	Completed	10 (18.2)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	10 (71.4)	0 (0.0)
	Missing by Design	41 (74.5)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	30 (54.5)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	14 (25.5)	0 (0.0)
	Not completed	4 (7.3)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2 (3.6)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	2 (3.6)	0 (0.0)
WEEK 78	Completed	7 (12.7)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	7 (50.0)	0 (0.0)
	Missing by Design	41 (74.5)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	30 (54.5)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	14 (25.5)	0 (0.0)
	Not completed	7 (12.7)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2 (3.6)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
	Other	2 (3.6)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	2 (3.6)	0 (0.0)
WEEK 90	Completed	11 (20.0)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	11 (84.6)	0 (0.0)
	Missing by Design	42 (76.4)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	31 (56.4)	12 (19.4)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	13 (23.6)	0 (0.0)
	Not completed	2 (3.6)	0 (0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	1 (1.8)	0 (0.0)
WEEK 102	Completed	7 (12.7)	0 (0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires) ^c	7 (58.3)	0 (0.0)
	Missing by Design	43 (78.2)	62 (100.0)
	Discontinued Due To Adverse Event	8 (14.5)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Clinical Progression	2 (3.6)	7 (11.3)
	Discontinued Due To Non-Study Anti-Cancer Therapy	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.6)
	Discontinued Due To Progressive Disease	32 (58.2)	12 (19.4)

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab	Standard Therapy
Visit	Category	N ^b = 55 n (%)	N ^b = 62 n (%)
	Discontinued Due To Withdrawal By Subject	1 (1.8)	4 (6.5)
	Completed Study Treatment	0 (0.0)	30 (48.4)
	Expected to Complete Questionnaires ^d	12 (21.8)	0 (0.0)
	Not completed	5 (9.1)	0 (0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2 (3.6)	0 (0.0)
	Other	1 (1.8)	0 (0.0)
	With Visit, No Record	2 (3.6)	0 (0.0)

a: Database Cutoff Date: 29APR2020
b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population
c: Expected to complete questionnaire includes all subjects who do not have missing data due to a missing by design reason
d: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among those who are expected to complete the questionnaire at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of subjects in the analysis population (N) PRO: Patient Reported Outcome (N)
PRO: Patient Reported Outcome

Anhang 4-G2: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$) der Studie KEYNOTE 361

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2.2 die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (29.04.2020).

Anhang 4-G2.1: Morbidität

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot

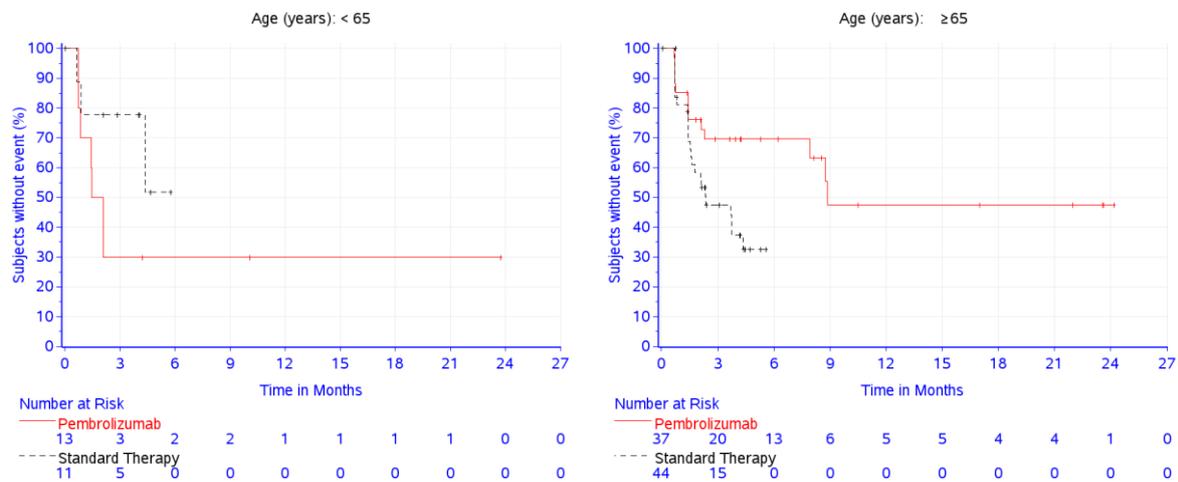


Abbildung 4G-1: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65) für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

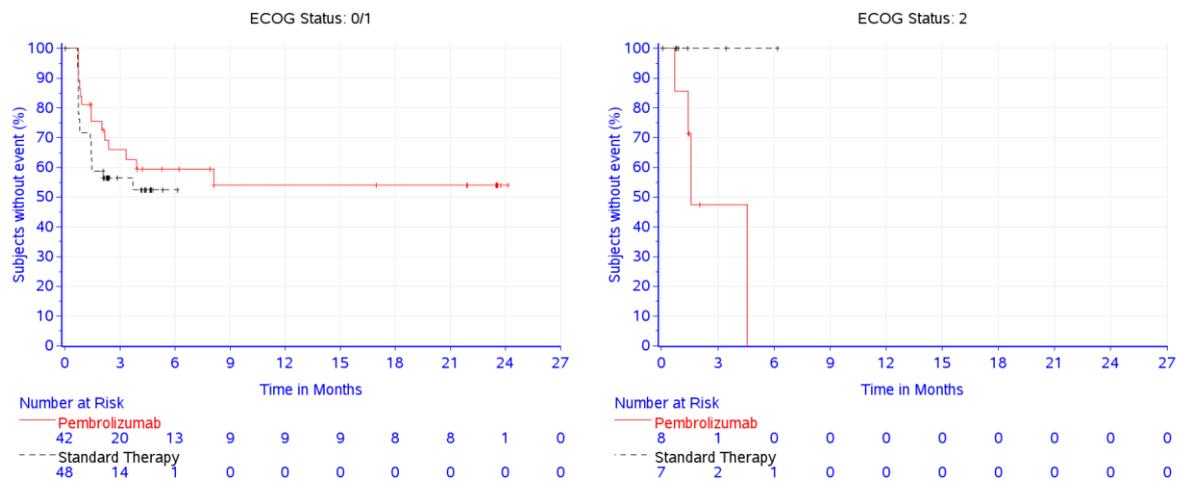


Abbildung 4G-2: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach ECOG (0/1 vs. 2) für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Durchfall

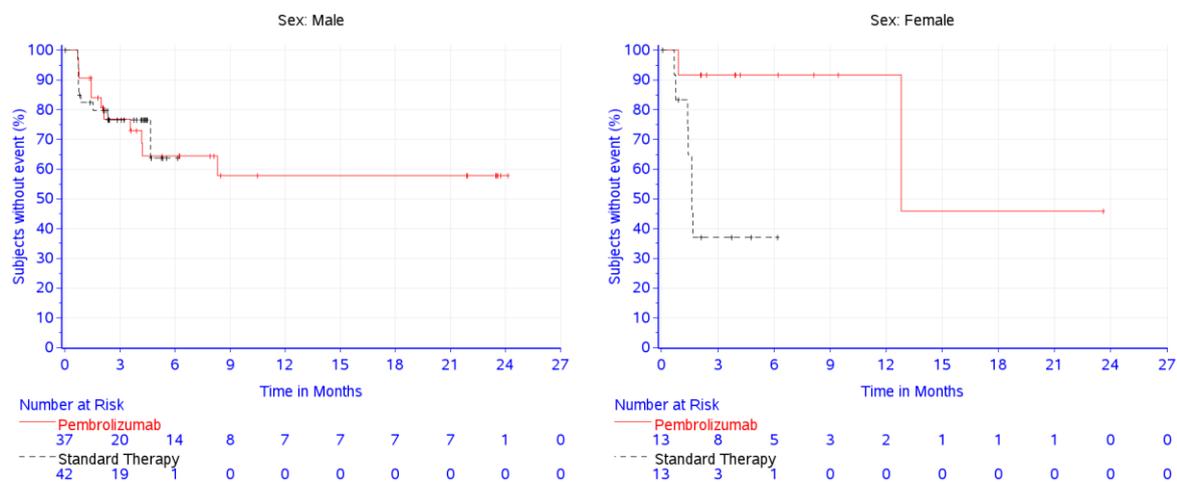


Abbildung 4G-3: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) für die Symptomskala Durchfall des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 361

EQ-5D VAS (10 Punkte)

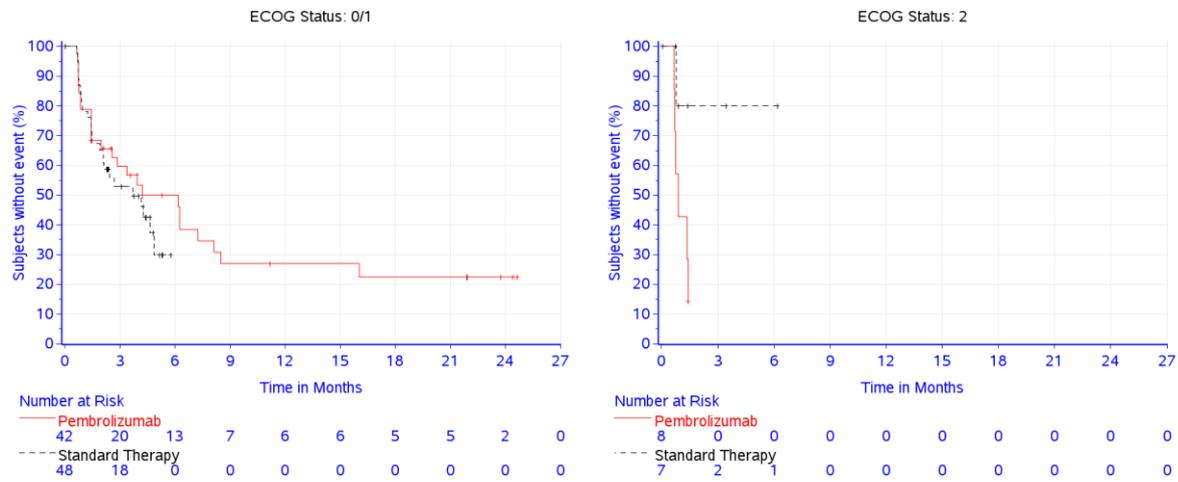


Abbildung 4G-4: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) für die EQ-5D VAS (10 Punkte) der Studie KEYNOTE 361

Anhang 4-G2.2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) liegen keine Subgruppenanalysen mit einem signifikanten Interaktionstest ($p < 0,05$) vor.

Anhang 4-G2.3: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

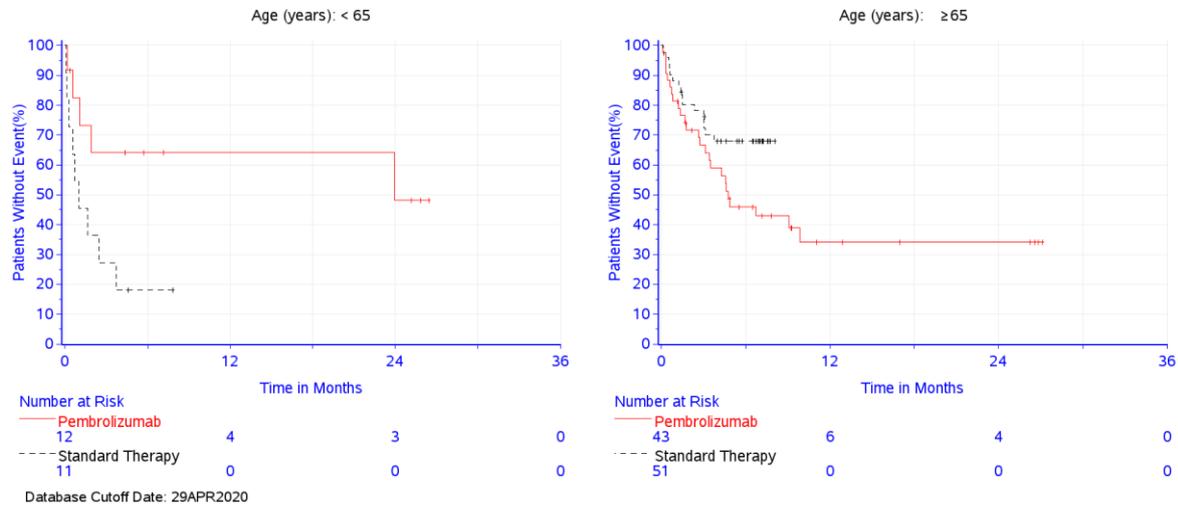


Abbildung 4G-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

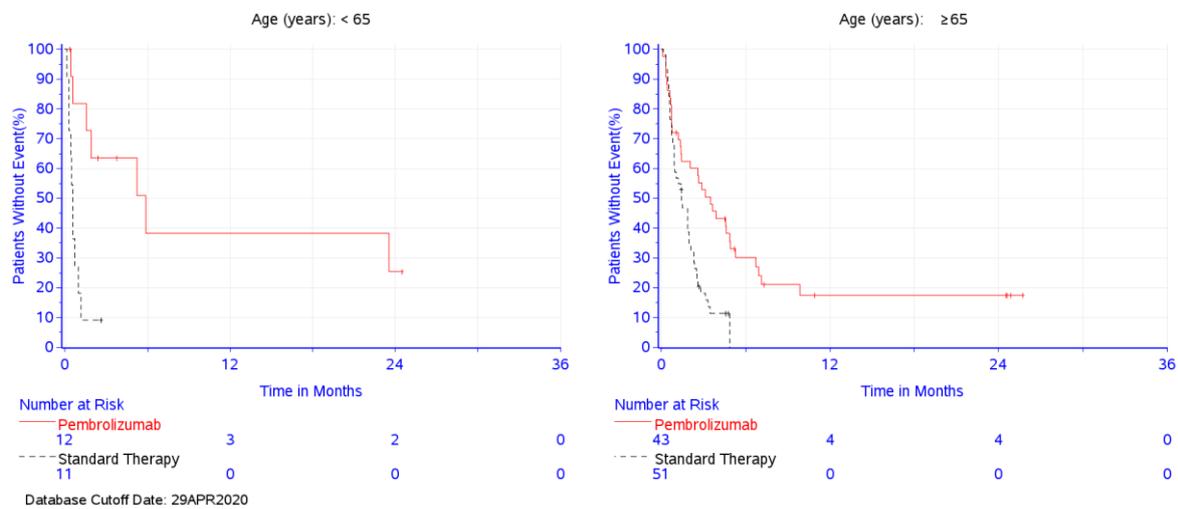


Abbildung 4G-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

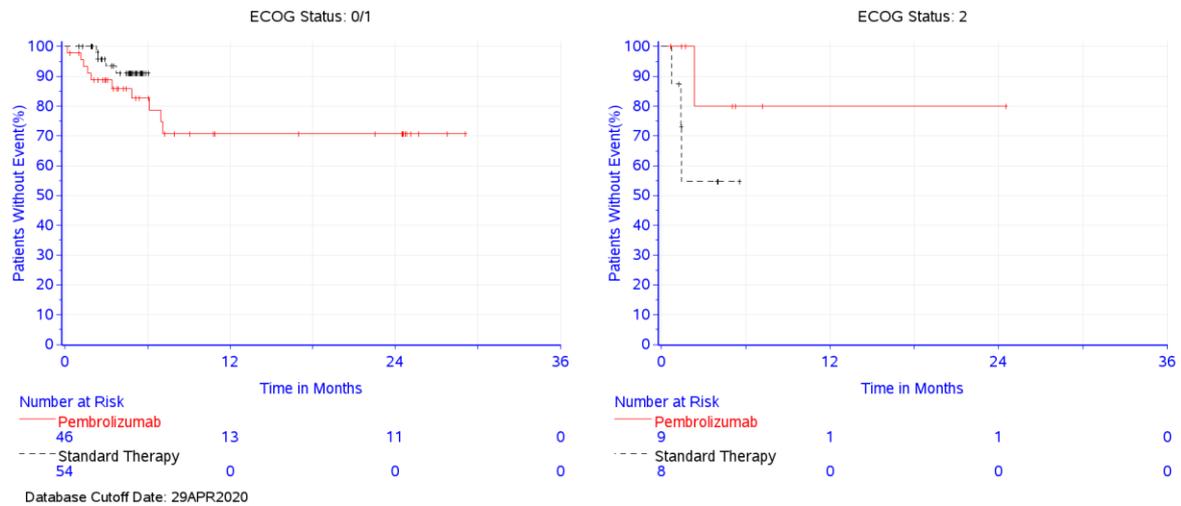


Abbildung 4G-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für die Subgruppe ECOG Status (0/1 vs. 2) der Studie KEYNOTE 361

Anhang 4-G2.4: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems für Unerwünschte Ereignisse gesamt

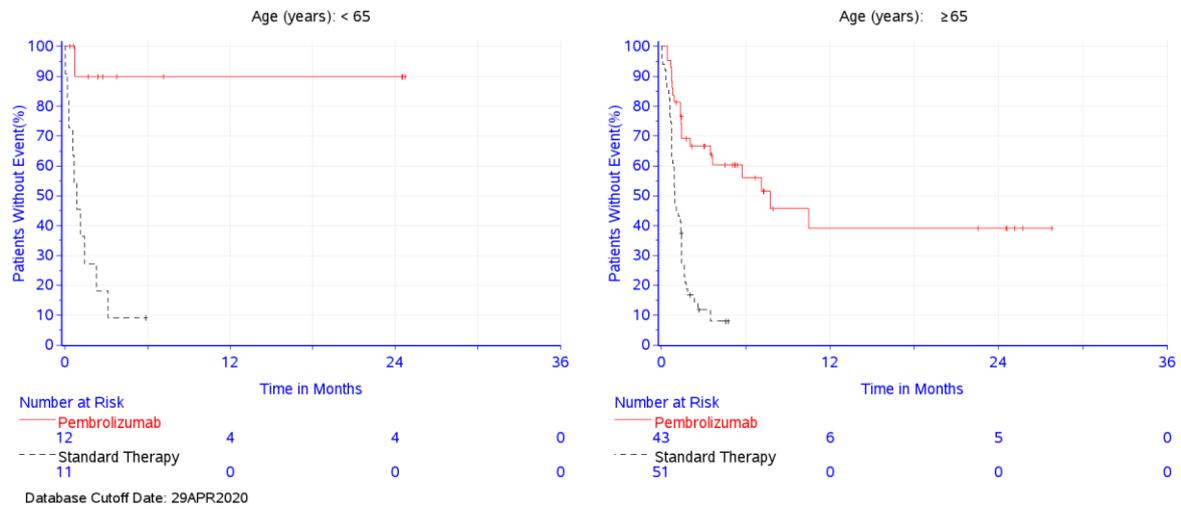


Abbildung 4G-8: Kaplan-Meier-Kurven der SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361

PT Anämie für Unerwünschte Ereignisse gesamt

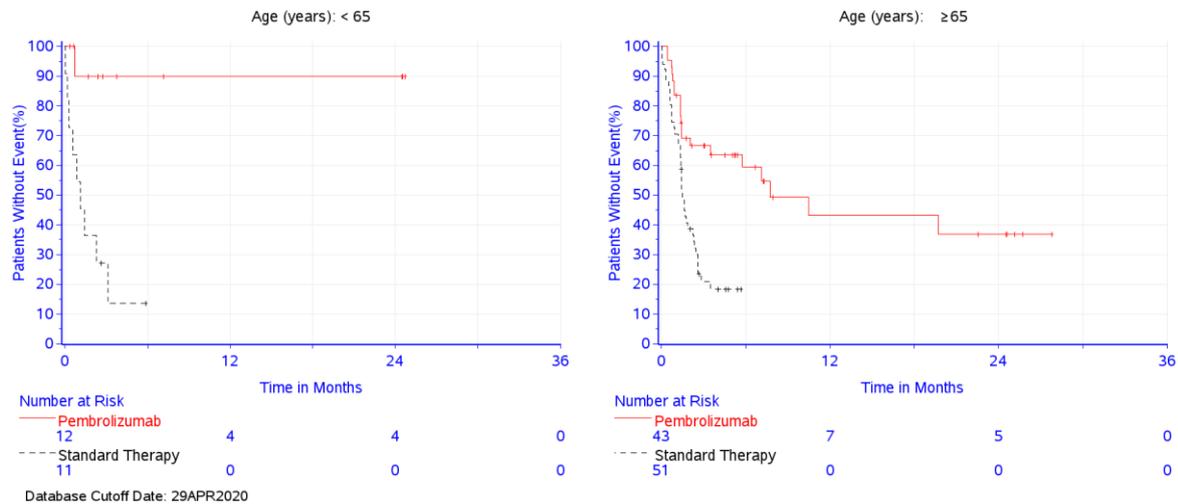


Abbildung 4G-9: Kaplan-Meier-Kurven für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361

SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

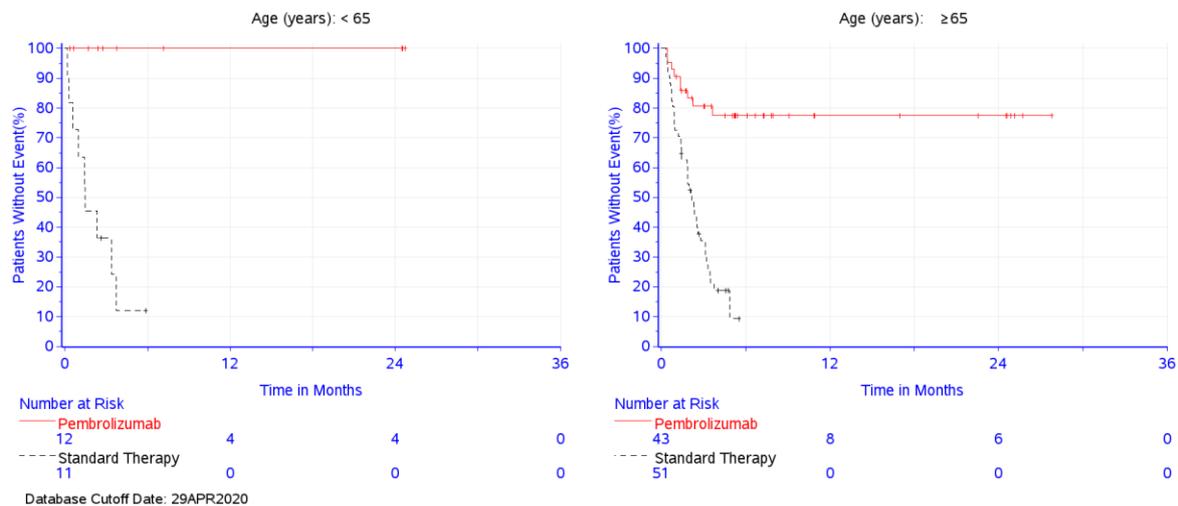


Abbildung 4G-10: Kaplan-Meier-Kurven der SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) der Studie KEYNOTE 361

Anhang 4-G3: Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) der Studie KEYNOTE 361

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2.2 die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die ein nicht signifikanter Interaktionstest ($p \geq 0,05$) vorliegt, dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt (29.04.2020) der Studie KEYNOTE 361.

Anhang 4-G3.1: Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4G-3: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		P-Value for Interaction Test ^f
	Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in months [95 %-CI]		Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in months [95 %-CI]		Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Overall Survival									
Sex									
Male	42 31 (73.8)	9.9 [5.8; 17.4]		46 39 (84.8)	12.6 [9.1; 21.0]		0.95 [0.59; 1.52]	0.826	0.837
Female	14 9 (64.3)	18.5 [7.6; -]		17 10 (58.8)	8.1 [5.4; -]		0.86 [0.34; 2.13]	0.740	
Age (years)									
< 65	13 7 (53.8)	8.8 [2.3; -]		12 11 (91.7)	10.0 [2.6; 26.5]		0.56 [0.22; 1.46]	0.237	0.193
≥ 65	43 33 (76.7)	14.6 [7.2; 18.0]		51 38 (74.5)	13.2 [8.1; 21.0]		1.08 [0.67; 1.72]	0.755	
ECOG Status									
0/1	46 32 (69.6)	16.1 [8.8; 24.5]		54 41 (75.9)	14.0 [9.5; 23.8]		0.91 [0.57; 1.44]	0.684	0.804
2	10 8 (80.0)	5.8 [0.7; 8.6]		9 8 (88.9)	5.9 [2.2; 10.5]		1.02 [0.38; 2.74]	0.967	
Geographic Region									
Europe	28 20 (71.4)	17.0 [8.0; 19.7]		26 20 (76.9)	14.5 [7.1; 23.8]		0.96 [0.52; 1.78]	0.894	0.966
ex-Europe	28 20 (71.4)	9.4 [5.8; 30.8]		37 29 (78.4)	10.6 [8.0; 24.2]		0.92 [0.52; 1.63]	0.763	
Smoking Status									
Never	25 19 (76.0)	10.0 [7.2; 19.7]		18 15 (83.3)	10.6 [7.1; 19.2]		0.88 [0.45; 1.74]	0.715	0.949
Former	21 14 (66.7)	18.0 [3.4; -]		37 28 (75.7)	14.0 [9.1; 23.9]		0.90 [0.47; 1.72]	0.759	
Current	6 3 (50.0)	Not reached [1.7; -]		4 2 (50.0)	29.5 [4.7; 29.5]		1.09 [0.18; 6.61]	0.923	
Race									
White	36 27 (75.0)	14.5 [7.2; 18.0]		37 25 (67.6)	10.5 [7.1; 25.8]		1.11 [0.64; 1.92]	0.703	0.493
Non-White	8 5 (62.5)	8.4 [0.4; -]		19 17 (89.5)	12.1 [7.3; 24.2]		0.71 [0.26; 1.95]	0.512	

Anhang 4-G3.2: Morbidität**Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod*Tabelle 4G-4: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Subsequent Oncologic Therapy or Death	Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}			
Sex									
Male	42 (73.8)	31 7.1 [4.3; 8.5]	46 (97.8)	45 7.2 [5.4; 8.8]	0.68 [0.42; 1.09]	0.106	0.513		
Female	14 (71.4)	10 7.6 [2.8; -]	17 (76.5)	13 8.1 [4.5; 14.0]	0.98 [0.43; 2.23]	0.953			
Age (years)									
< 65	13 (61.5)	8 4.2 [2.3; -]	12 (100.0)	12 6.6 [2.6; 12.1]	0.61 [0.24; 1.52]	0.289	0.383		
≥ 65	43 (76.7)	33 7.2 [4.6; 11.2]	51 (90.2)	46 7.4 [5.6; 8.8]	0.83 [0.53; 1.30]	0.412			
ECOG Status									
0/1	46 (71.7)	33 7.5 [4.5; 13.6]	54 (92.6)	50 7.5 [5.7; 8.8]	0.71 [0.46; 1.11]	0.136	0.682		
2	10 (80.0)	8 4.9 [0.7; 8.5]	9 (88.9)	8 5.4 [1.0; 10.5]	1.02 [0.38; 2.73]	0.964			
Geographic Region									
Europe	28 (75.0)	21 8.1 [4.0; 13.6]	26 (96.2)	25 8.8 [5.8; 14.0]	0.78 [0.43; 1.40]	0.401	0.745		
ex-Europe	28 (71.4)	20 5.3 [3.7; 8.5]	37 (89.2)	33 6.7 [4.7; 8.3]	0.81 [0.46; 1.42]	0.464			
a: Database Cutoff Date: 29APR2020 b: Number of subjects: Intention-to-Treat Population c: From Product Limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group									

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung**

Tabelle 4G-5: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab		Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC Fatigue	QLQ-C30	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Hazard Ratio	p-Value ^{de}		
		N ^b	n (%) [95 %-CI]	N ^b	n (%) [95 %-CI]	[95 %-CI] ^d			
Sex									
Male		37	26 (70.3) [0.7; 2.2]	42	24 (57.1) [0.8; -]	1.22 [0.69; 2.16]	0.503	0.589	
Female		13	10 (76.9) [0.7; 6.3]	13	9 (69.2) [0.7; 1.6]	0.79 [0.30; 2.07]	0.632		
Age (years)									
< 65		13	8 (61.5) [0.7; 6.2]	11	4 (36.4) [0.7; -]	1.36 [0.40; 4.68]	0.623	0.775	
≥ 65		37	28 (75.7) [0.7; 3.9]	44	29 (65.9) [0.9; 4.1]	1.08 [0.63; 1.85]	0.787		
Geographic Region									
Europe		24	19 (79.2) [0.7; 2.0]	25	18 (72.0) [0.7; 1.7]	0.90 [0.45; 1.81]	0.770	0.669	
ex-Europe		26	17 (65.4) [0.8; 5.3]	30	15 (50.0) [0.8; -]	1.32 [0.65; 2.67]	0.443		
ECOG Status									
0/1		42	29 (69.0) [0.8; 2.2]	48	30 (62.5) [0.9; 4.1]	1.08 [0.64; 1.84]	0.765	0.744	
2		8	7 (87.5) [0.7; 5.3]	7	3 (42.9) [0.7; -]	1.26 [0.31; 5.17]	0.747		
a: Database Cutoff Date: 29APR2020 b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome									

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*Tabelle 4G-6: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Sex									
Male	37	13 (35.1)	8.1 [4.2; -]	42	12 (28.6)	Not reached [-; -]	0.92 [0.38; 2.18]	0.841	0.368
Female	13	5 (38.5)	6.2 [0.8; -]	13	8 (61.5)	2.1 [1.0; -]	0.48 [0.14; 1.59]	0.227	
Age (years)									
< 65	13	6 (46.2)	4.2 [0.7; -]	11	3 (27.3)	Not reached [1.4; -]	1.80 [0.43; 7.55]	0.425	0.214
≥ 65	37	12 (32.4)	20.8 [6.8; -]	44	17 (38.6)	Not reached [2.1; -]	0.56 [0.24; 1.30]	0.179	
Geographic Region									
Europe	24	9 (37.5)	7.9 [6.2; -]	25	12 (48.0)	2.4 [1.4; -]	0.32 [0.10; 0.99]	0.048	0.254
ex-Europe	26	9 (34.6)	Not reached [1.4; -]	30	8 (26.7)	Not reached [4.0; -]	1.47 [0.57; 3.82]	0.428	
ECOG Status									
0/1	42	14 (33.3)	20.8 [6.2; -]	48	18 (37.5)	Not reached [2.4; -]	0.57 [0.25; 1.26]	0.165	0.145
2	8	4 (50.0)	1.4 [0.7; -]	7	2 (28.6)	2.1 [0.7; -]	3.29 [0.36; 29.73]	0.289	
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome</p>									

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen*Tabelle 4G-7: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC QLQ-C30 Pain	N ^b	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Hazard Ratio	p-Value ^{d,e}			
		n (%)	[95 %-CI]	n (%)	[95 %-CI]			[95 %-CI] ^d		
Sex										
Male	37	19 (51.4)	4.2 [1.4; 20.8]	42	19 (45.2)	4.4 [1.7; -]	1.12 [0.57; 2.18]	0.743	0.238	
Female	13	9 (69.2)	1.1 [0.7; 16.0]	13	5 (38.5)	4.0 [0.9; -]	2.16 [0.70; 6.64]	0.179		
Age (years)										
< 65	13	7 (53.8)	2.2 [0.7; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.9; -]	2.04 [0.50; 8.21]	0.318	0.508	
≥ 65	37	21 (56.8)	2.3 [0.8; 16.0]	44	21 (47.7)	4.1 [1.7; -]	1.23 [0.65; 2.31]	0.522		
Geographic Region										
Europe	24	13 (54.2)	2.1 [0.8; 20.8]	25	12 (48.0)	3.2 [1.4; -]	1.08 [0.46; 2.50]	0.862	0.586	
ex-Europe	26	15 (57.7)	2.3 [0.8; 10.4]	30	12 (40.0)	Not reached [1.7; -]	1.68 [0.77; 3.63]	0.190		
ECOG Status										
0/1	42	24 (57.1)	2.3 [0.8; 16.0]	48	23 (47.9)	4.1 [1.7; -]	1.26 [0.69; 2.30]	0.452	0.480	
2	8	4 (50.0)	4.2 [0.7; -]	7	1 (14.3)	Not reached [0.7; -]	2.77 [0.31; 25.17]	0.364		
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome</p>										

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot*Tabelle 4G-8: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Atemnot aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC QLQ-C30 Dyspnoea	N ^b	Participants with Event	Median Time ^c in Months	N ^b	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Hazard Ratio	p-Value ^{d,e}		
		n (%)	[95 %-CI]		n (%)	[95 %-CI]			[95 %-CI] ^d	
Sex										
Male	37	13 (35.1)	8.9 [1.4; -]	42	19 (45.2)	4.3 [2.1; -]	0.65 [0.31; 1.37]	0.262	0.813	
Female	13	7 (53.8)	5.4 [0.7; -]	13	9 (69.2)	1.7 [1.4; 3.7]	0.56 [0.20; 1.60]	0.281		
Geographic Region										
Europe	24	9 (37.5)	8.8 [1.4; -]	25	16 (64.0)	2.1 [1.4; 3.7]	0.32 [0.13; 0.84]	0.020	0.148	
ex-Europe	26	11 (42.3)	Not reached [1.4; -]	30	12 (40.0)	4.4 [1.6; -]	1.10 [0.48; 2.49]	0.821		
ECOG Status										
0/1	42	15 (35.7)	8.9 [2.3; -]	48	25 (52.1)	3.7 [1.8; -]	0.52 [0.26; 1.04]	0.066	0.574	
2	8	5 (62.5)	0.8 [0.7; -]	7	3 (42.9)	1.5 [0.9; 1.6]	1.47 [0.34; 6.34]	0.605		
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome</p>										

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit*Tabelle 4G-9: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC Insomnia	QLQ-C30	N ^b	Participants with Event	Median Time ^c in Months	N ^b	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Hazard Ratio	p-Value ^{d,e}	
			n (%)	[95 %-CI]		n (%)	[95 %-CI]			[95 %-CI] ^d
Sex										
Male		37	12 (32.4)	20.8 [6.8; -]	42	11 (26.2)	Not reached [4.7; -]	0.69 [0.27; 1.81]	0.456	0.106
Female		13	7 (53.8)	4.2 [1.4; 17.0]	13	2 (15.4)	Not reached [1.4; -]	2.56 [0.50; 13.21]	0.262	
Age (years)										
< 65		13	1 (7.7)	Not reached [1.4; -]	11	2 (18.2)	Not reached [0.7; -]	0.38 [0.03; 4.18]	0.426	0.113
≥ 65		37	18 (48.6)	8.1 [4.2; 17.0]	44	11 (25.0)	Not reached [4.7; -]	1.21 [0.52; 2.81]	0.651	
Geographic Region										
Europe		24	11 (45.8)	8.1 [4.2; 17.0]	25	5 (20.0)	Not reached [-; -]	1.08 [0.31; 3.75]	0.908	0.253
ex-Europe		26	8 (30.8)	Not reached [4.2; -]	30	8 (26.7)	Not reached [4.7; -]	0.96 [0.35; 2.64]	0.930	
ECOG Status										
0/1		42	18 (42.9)	8.4 [4.2; -]	48	13 (27.1)	Not reached [4.7; -]	0.98 [0.44; 2.20]	0.965	0.411
2		8	1 (12.5)	Not reached [0.7; -]	7	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.355	
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PRO: Patient Reported Outcome</p>										

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust*Tabelle 4G-10: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}			
Sex									
Male	37 20 (54.1)	4.2 [0.8; 7.9]	42 13 (31.0)	6.1 [4.1; 6.1]	1.92 [0.94; 3.93]	0.073	0.989		
Female	13 8 (61.5)	3.9 [0.8; -]	13 4 (30.8)	Not reached [1.0; -]	1.90 [0.55; 6.49]	0.308			
Age (years)									
< 65	13 6 (46.2)	2.4 [0.7; -]	11 4 (36.4)	Not reached [0.7; -]	1.56 [0.44; 5.55]	0.492	0.437		
≥ 65	37 22 (59.5)	4.2 [1.4; 7.9]	44 13 (29.5)	6.1 [6.1; -]	2.03 [1.00; 4.10]	0.049			
Geographic Region									
Europe	24 13 (54.2)	4.2 [1.4; 8.1]	25 5 (20.0)	Not reached [-; -]	2.25 [0.77; 6.60]	0.138	0.564		
ex-Europe	26 15 (57.7)	2.1 [0.8; 5.3]	30 12 (40.0)	6.1 [1.9; -]	1.81 [0.84; 3.88]	0.129			
ECOG Status									
0/1	42 22 (52.4)	4.2 [1.4; 8.1]	48 16 (33.3)	6.1 [4.1; 6.1]	1.61 [0.83; 3.12]	0.163	0.175		
2	8 6 (75.0)	0.9 [0.7; 5.3]	7 1 (14.3)	Not reached [0.7; -]	5.89 [0.71; 49.00]	0.101			
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome</p>									

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung*Tabelle 4G-11: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a EORTC QLQ-C30 Constipation	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
	Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]		Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]		Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Sex									
Male	37 15 (40.5)	8.1 [2.0; -]		42 18 (42.9)	Not reached [1.4; -]		0.79 [0.39; 1.59]	0.503	0.606
Female	13 4 (30.8)	Not reached [1.4; -]		13 3 (23.1)	Not reached [2.1; -]		1.27 [0.28; 5.70]	0.752	
Age (years)									
< 65	13 5 (38.5)	2.4 [0.7; -]		11 3 (27.3)	Not reached [0.7; -]		1.27 [0.30; 5.32]	0.747	0.631
≥ 65	37 14 (37.8)	8.1 [3.4; -]		44 18 (40.9)	Not reached [1.4; -]		0.77 [0.37; 1.57]	0.469	
Geographic Region									
Europe	24 6 (25.0)	Not reached [3.4; -]		25 10 (40.0)	3.7 [1.4; -]		0.46 [0.16; 1.35]	0.157	0.184
ex-Europe	26 13 (50.0)	3.9 [1.4; -]		30 11 (36.7)	Not reached [1.4; -]		1.29 [0.58; 2.88]	0.539	
a: Database Cutoff Date: 29APR2020 b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; PRO: Patient Reported Outcome									

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Durchfall

Tabelle 4G-12: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Durchfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC QLQ-C30 Diarrhea	N ^b	Participants with Event	Median Time ^c in Months	N ^b	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Hazard Ratio	p-Value ^{d,e}		
		n (%)	[95 %-CI]		n (%)	[95 %-CI]			[95 %-CI] ^d	
Age (years)										
< 65	13	3 (23.1)	Not reached [0.7; -]	11	4 (36.4)	4.7 [0.7; 4.7]	0.32 [0.05; 1.83]	0.198	0.491	
≥ 65	37	10 (27.0)	Not reached [4.2; -]	44	13 (29.5)	Not reached [-; -]	0.76 [0.32; 1.77]	0.518		
Geographic Region										
Europe	24	5 (20.8)	Not reached [12.8; -]	25	9 (36.0)	4.7 [1.6; -]	0.35 [0.10; 1.18]	0.090	0.289	
ex-Europe	26	8 (30.8)	Not reached [4.2; -]	30	8 (26.7)	Not reached [-; -]	0.98 [0.35; 2.70]	0.965		
ECOG Status										
0/1	42	9 (21.4)	Not reached [12.8; -]	48	15 (31.3)	Not reached [4.7; -]	0.53 [0.22; 1.26]	0.151	0.408	
2	8	4 (50.0)	8.3 [0.7; 8.3]	7	2 (28.6)	Not reached [0.7; -]	1.13 [0.19; 6.80]	0.892		
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome</p>										

EQ-5D VAS (7 Punkte)

Tabelle 4G-13: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die EQ-5D VAS (7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EQ-5D VAS (7 points)	Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^b n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}			
Sex									
Male	37 (59.5)	22 2.9 [1.4; 8.5]	42 (61.9)	26 2.1 [1.4; 4.6]	0.87 [0.48; 1.57]	0.642	0.154		
Female	13 (84.6)	11 1.4 [0.8; 3.9]	13 (46.2)	6 3.4 [0.7; -]	1.91 [0.69; 5.30]	0.214			
Age (years)									
< 65	13 (69.2)	9 1.4 [0.7; 6.2]	11 (45.5)	5 4.6 [0.7; -]	1.44 [0.47; 4.40]	0.525	0.449		
≥ 65	37 (64.9)	24 2.0 [1.4; 8.1]	44 (61.4)	27 2.1 [1.4; 4.9]	0.97 [0.55; 1.71]	0.911			
Geographic Region									
Europe	24 (58.3)	14 2.0 [1.4; 8.1]	25 (56.0)	14 2.1 [1.4; -]	1.06 [0.50; 2.25]	0.886	0.815		
ex-Europe	26 (73.1)	19 2.0 [0.9; 3.9]	30 (60.0)	18 2.4 [1.0; 4.9]	1.10 [0.56; 2.15]	0.787			
ECOG Status									
0/1	42 (64.3)	27 2.6 [1.4; 6.2]	48 (60.4)	29 2.1 [1.4; 4.6]	0.91 [0.52; 1.57]	0.726	0.089		
2	8 (75.0)	6 0.9 [0.7; 1.4]	7 (42.9)	3 3.4 [0.8; -]	3.20 [0.64; 15.94]	0.155			
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome; VAS: Visual Analog Scale</p>									

EQ-5D VAS (10 Punkte)

Tabelle 4G-14: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die EQ-5D VAS (10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS (10 points)	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Sex									
Male	37	20 (54.1)	3.4 [1.4; 8.5]	42	22 (52.4)	4.1 [1.5; 4.9]	0.88 [0.46; 1.68]	0.691	0.202
Female	13	11 (84.6)	3.3 [0.8; 6.2]	13	5 (38.5)	Not reached [0.7; -]	1.55 [0.51; 4.75]	0.443	
Age (years)									
< 65	13	9 (69.2)	1.4 [0.7; 6.2]	11	4 (36.4)	4.6 [1.2; -]	1.70 [0.50; 5.85]	0.397	0.259
≥ 65	37	22 (59.5)	4.2 [1.4; 8.5]	44	23 (52.3)	3.7 [1.9; -]	0.88 [0.47; 1.65]	0.692	
Geographic Region									
Europe	24	13 (54.2)	6.2 [1.4; 16.0]	25	12 (48.0)	3.7 [1.4; -]	0.66 [0.27; 1.62]	0.363	0.413
ex-Europe	26	18 (69.2)	2.0 [0.9; 3.9]	30	15 (50.0)	4.6 [1.9; -]	1.44 [0.71; 2.91]	0.314	
a: Database Cutoff Date: 29APR2020 b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; PRO: Patient Reported Outcome; VAS: Visual Analog Scale									

Anhang 4-G3.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus*

Tabelle 4G-15: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den globalen Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC Global Status/QoL	QLQ-C30 Health	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Hazard Ratio	p-Value ^{d,e}			
		N ^b n (%)	[95 %-CI]	N ^b n (%)	[95 %-CI]	[95 %-CI] ^d				
Sex										
Male		37 19 (51.4)	5.3 [1.4; 8.1]	42 24 (57.1)	3.1 [1.4; 6.1]	0.59 [0.30; 1.15]	0.120		0.228	
Female		13 9 (69.2)	3.0 [0.7; 16.0]	13 5 (38.5)	3.7 [0.9; -]	1.37 [0.43; 4.33]	0.596			
Age (years)										
< 65		13 7 (53.8)	2.1 [0.7; -]	11 5 (45.5)	4.4 [0.7; -]	1.09 [0.33; 3.60]	0.882		0.557	
≥ 65		37 21 (56.8)	5.3 [2.1; 8.1]	44 24 (54.5)	4.1 [1.4; -]	0.66 [0.35; 1.25]	0.200			
Geographic Region										
Europe		24 13 (54.2)	6.2 [2.1; 16.0]	25 14 (56.0)	1.4 [0.8; -]	0.39 [0.15; 0.98]	0.044		0.136	
ex-Europe		26 15 (57.7)	2.2 [0.8; -]	30 15 (50.0)	4.4 [1.6; -]	1.18 [0.57; 2.47]	0.654			
ECOG Status										
0/1		42 24 (57.1)	5.3 [2.1; 8.1]	48 26 (54.2)	4.1 [1.4; 6.1]	0.69 [0.38; 1.28]	0.244		0.685	
2		8 4 (50.0)	5.3 [0.7; -]	7 3 (42.9)	1.4 [0.7; -]	1.05 [0.23; 4.72]	0.951			
a: Database Cutoff Date: 29APR2020 b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome; QoL: Quality of Life										

*EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion*Tabelle 4G-16: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}		
									Sex	
Male	37	24 (64.9)	2.1 [0.8; 5.3]	42	21 (50.0)	4.1 [1.4; -]	1.29 [0.70; 2.37]	0.414	0.292	
Female	13	8 (61.5)	3.9 [0.7; 16.0]	13	8 (61.5)	1.4 [0.9; -]	0.71 [0.24; 2.05]	0.522		
Age (years)										
< 65	13	7 (53.8)	2.8 [0.7; -]	11	4 (36.4)	5.8 [0.7; 5.8]	1.33 [0.36; 4.82]	0.668	0.871	
≥ 65	37	25 (67.6)	3.5 [0.8; 5.3]	44	25 (56.8)	2.1 [1.4; -]	1.07 [0.60; 1.91]	0.821		
Geographic Region										
Europe	24	15 (62.5)	4.2 [0.8; 6.8]	25	15 (60.0)	1.7 [1.4; 3.7]	0.64 [0.28; 1.43]	0.278	0.282	
ex-Europe	26	17 (65.4)	1.8 [0.8; 8.3]	30	14 (46.7)	5.8 [1.4; -]	1.58 [0.77; 3.25]	0.214		
ECOG Status										
0/1	42	29 (69.0)	2.1 [0.8; 5.3]	48	27 (56.3)	3.1 [1.4; -]	1.18 [0.68; 2.05]	0.562	0.472	
2	8	3 (37.5)	Not reached [0.7; -]	7	2 (28.6)	Not reached [0.7; -]	0.93 [0.15; 5.80]	0.942		
a: Database Cutoff Date: 29APR2020 b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome										

*EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion*Tabelle 4G-17: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab		Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC Role Functioning	QLQ-C30	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Participants with Event	Median Time ^c in Months	Hazard Ratio	p-Value ^{d,e}		
		N ^b n (%)	[95 %-CI]	N ^b n (%)	[95 %-CI]			[95 %-CI] ^d	
Sex									
Male		37 21 (56.8)	1.7 [0.7; 12.6]	42 22 (52.4)	3.1 [1.4; -]	1.25 [0.68; 2.31]	0.475	0.574	
Female		13 9 (69.2)	3.1 [0.7; 10.1]	13 8 (61.5)	1.6 [0.7; -]	0.68 [0.24; 1.92]	0.469		
Age (years)									
< 65		13 8 (61.5)	0.8 [0.7; 10.1]	11 4 (36.4)	Not reached [0.7; -]	2.17 [0.63; 7.45]	0.219	0.165	
≥ 65		37 22 (59.5)	2.1 [0.8; 12.6]	44 26 (59.1)	1.9 [1.4; -]	0.92 [0.51; 1.67]	0.784		
Geographic Region									
Europe		24 14 (58.3)	4.0 [0.7; 6.8]	25 16 (64.0)	1.6 [0.8; 4.3]	0.60 [0.28; 1.31]	0.201	0.143	
ex-Europe		26 16 (61.5)	0.8 [0.7; 10.1]	30 14 (46.7)	4.1 [1.4; -]	1.75 [0.84; 3.63]	0.135		
ECOG Status									
0/1		42 26 (61.9)	2.0 [0.8; 6.3]	48 26 (54.2)	2.6 [1.4; -]	1.24 [0.71; 2.18]	0.451	0.259	
2		8 4 (50.0)	10.1 [0.7; 10.1]	7 4 (57.1)	1.1 [0.7; -]	0.56 [0.13; 2.54]	0.455		
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome</p>									

*EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion*Tabelle 4G-18: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC Emotional Functioning	QLQ-C30	Participants with Event	Median Time ^c in Months		Participants with Event	Median Time ^c in Months	Hazard Ratio	p-Value ^{d,e}		
		N ^b	n (%)	[95 %-CI]	N ^b	n (%)	[95 %-CI]	[95 %-CI] ^d		
Sex										
Male		37	7 (18.9)	Not reached [-; -]	42	11 (26.2)	Not reached [4.4; -]	0.79 [0.30; 2.05]	0.629	0.111
Female		13	7 (53.8)	2.4 [0.9; 16.0]	13	3 (23.1)	Not reached [2.1; -]	2.54 [0.63; 10.17]	0.189	
Age (years)										
< 65		13	5 (38.5)	2.4 [0.7; -]	11	4 (36.4)	4.7 [0.9; -]	1.25 [0.33; 4.66]	0.743	0.902
≥ 65		37	9 (24.3)	Not reached [16.0; -]	44	10 (22.7)	Not reached [-; -]	1.12 [0.44; 2.84]	0.815	
Geographic Region										
Europe		24	6 (25.0)	16.0 [2.0; -]	25	8 (32.0)	4.7 [2.4; -]	0.65 [0.21; 2.04]	0.458	0.392
ex-Europe		26	8 (30.8)	Not reached [2.1; -]	30	6 (20.0)	Not reached [4.4; -]	1.89 [0.65; 5.45]	0.241	
ECOG Status										
0/1		42	12 (28.6)	Not reached [2.4; -]	48	13 (27.1)	Not reached [4.4; -]	1.14 [0.51; 2.56]	0.745	0.916
2		8	2 (25.0)	Not reached [0.9; -]	7	1 (14.3)	Not reached [0.9; -]	1.18 [0.11; 13.05]	0.892	
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome</p>										

*EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion*Tabelle 4G-19: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}		
									Sex	
Male	37	15 (40.5)	10.4 [2.9; -]	42	19 (45.2)	4.1 [1.4; -]	0.70 [0.34; 1.42]	0.318	0.895	
Female	13	9 (69.2)	3.0 [0.7; 6.3]	13	9 (69.2)	1.4 [0.7; 2.3]	0.60 [0.22; 1.61]	0.307		
Age (years)										
< 65	13	8 (61.5)	1.8 [0.7; 10.4]	11	5 (45.5)	1.5 [0.7; -]	1.10 [0.35; 3.47]	0.875	0.434	
≥ 65	37	16 (43.2)	6.3 [3.5; -]	44	23 (52.3)	2.3 [1.4; -]	0.58 [0.29; 1.14]	0.113		
Geographic Region										
Europe	24	10 (41.7)	6.3 [2.1; -]	25	13 (52.0)	1.4 [0.8; -]	0.40 [0.15; 1.06]	0.066	0.339	
ex-Europe	26	14 (53.8)	3.9 [0.8; -]	30	15 (50.0)	2.3 [1.4; -]	0.99 [0.47; 2.08]	0.973		
ECOG Status										
0/1	42	20 (47.6)	5.3 [2.9; -]	48	26 (54.2)	2.2 [1.4; -]	0.63 [0.34; 1.17]	0.144	0.424	
2	8	4 (50.0)	1.6 [0.7; -]	7	2 (28.6)	2.3 [0.7; 2.3]	1.47 [0.26; 8.18]	0.660		
a: Database Cutoff Date: 29APR2020 b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome										

*EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion*Tabelle 4G-20: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction ^f Test
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}		
									Sex	
Male	37	19 (51.4)	3.5 [1.4; 9.7]	42	19 (45.2)	4.4 [1.4; -]	0.98 [0.50; 1.93]	0.946	0.132	
Female	13	11 (84.6)	1.8 [0.7; 6.3]	13	5 (38.5)	Not reached [1.4; -]	2.15 [0.72; 6.46]	0.173		
Age (years)										
< 65	13	9 (69.2)	0.8 [0.7; 1.6]	11	6 (54.5)	0.9 [0.7; -]	1.29 [0.44; 3.72]	0.643	0.730	
≥ 65	37	21 (56.8)	5.1 [2.1; 8.1]	44	18 (40.9)	Not reached [2.1; -]	1.13 [0.57; 2.22]	0.727		
Geographic Region										
Europe	24	13 (54.2)	6.2 [2.0; 8.1]	25	14 (56.0)	2.1 [1.4; -]	0.46 [0.18; 1.16]	0.098	0.079	
ex-Europe	26	17 (65.4)	1.5 [0.7; 9.7]	30	10 (33.3)	Not reached [1.4; -]	2.33 [1.05; 5.14]	0.037		
ECOG Status										
0/1	42	25 (59.5)	3.5 [1.4; 6.8]	48	22 (45.8)	4.4 [1.7; -]	1.17 [0.63; 2.14]	0.621	0.651	
2	8	5 (62.5)	1.6 [0.7; 9.7]	7	2 (28.6)	Not reached [0.7; -]	1.62 [0.29; 8.95]	0.578		
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of subjects: PRO Full-Analysis-Set Population with baseline</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>d: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PRO: Patient Reported Outcome</p>										

Anhang 4-G3.4: Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten******Unerwünschte Ereignisse gesamt***

Tabelle 4G-21: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
	Adverse Events	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}		
Sex									
Male	42	40 (95.2)	0.6 [0.2; 0.7]	45	45 (100.0)	0.2 [0.1; 0.3]	0.50 [0.32; 0.80]	0.004	0.852
Female	13	13 (100.0)	0.4 [0.2; 0.7]	17	17 (100.0)	0.1 [0.1; 0.3]	0.54 [0.25; 1.14]	0.107	
Age (years)									
< 65	12	11 (91.7)	0.4 [0.0; 0.7]	11	11 (100.0)	0.3 [0.1; 0.6]	0.60 [0.25; 1.45]	0.257	0.838
≥ 65	43	42 (97.7)	0.6 [0.2; 0.7]	51	51 (100.0)	0.2 [0.1; 0.3]	0.49 [0.32; 0.76]	0.002	
ECOG Status									
0/1	46	44 (95.7)	0.6 [0.2; 0.7]	54	54 (100.0)	0.2 [0.1; 0.3]	0.46 [0.30; 0.71]	< 0.001	0.204
2	9	9 (100.0)	0.4 [0.0; 0.7]	8	8 (100.0)	0.2 [0.0; 0.7]	0.76 [0.28; 2.05]	0.588	
Geographic Region									
Europe	28	27 (96.4)	0.6 [0.2; 0.7]	26	26 (100.0)	0.2 [0.1; 0.3]	0.42 [0.23; 0.75]	0.004	0.522
ex-Europe	27	26 (96.3)	0.4 [0.1; 0.7]	36	36 (100.0)	0.2 [0.1; 0.3]	0.60 [0.35; 1.02]	0.058	
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated Population</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group</p>									

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4G-22: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a		Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Serious Events	Adverse	Participants with Event N ^b	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^b	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}			
Sex										
Male		42 25 (59.5)	4.6 [2.6; 23.9]	45 19 (42.2)	Not reached [3.0; -]	1.39 [0.76; 2.56]	0.284	0.501		
Female		13 5 (38.5)	Not reached [1.6; -]	17 6 (35.3)	Not reached [0.6; -]	0.74 [0.21; 2.63]	0.642			
ECOG Status										
0/1		46 24 (52.2)	9.1 [3.4; -]	54 21 (38.9)	Not reached [3.7; -]	1.19 [0.65; 2.18]	0.572	1.000		
2		9 6 (66.7)	4.3 [0.3; -]	8 4 (50.0)	3.0 [0.1; -]	1.09 [0.30; 3.97]	0.899			
Geographic Region										
Europe		28 17 (60.7)	4.9 [3.1; -]	26 12 (46.2)	Not reached [1.6; -]	1.10 [0.51; 2.36]	0.805	0.904		
ex-Europe		27 13 (48.1)	23.9 [1.8; -]	36 13 (36.1)	Not reached [3.7; -]	1.32 [0.60; 2.90]	0.488			
a: Database Cutoff Date: 29APR2020 b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated Population c: From product-limit (Kaplan-Meier) method d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group										

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4G-23: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event N ^b	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^b	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}			
Sex									
Male	42 (73.8)	31 3.6 [1.3; 4.9]	45 (86.7)	39 1.5 [0.8; 2.1]	0.42 [0.25; 0.72]	0.001	0.210		
Female	13 (69.2)	9 5.3 [1.4; 23.6]	17 (94.1)	16 1.0 [0.5; 1.4]	0.21 [0.08; 0.56]	0.002			
ECOG Status									
0/1	46 (69.6)	32 3.9 [2.6; 6.7]	54 (88.9)	48 1.2 [0.7; 1.9]	0.32 [0.19; 0.53]	< 0.001	0.486		
2	9 (88.9)	8 0.6 [0.3; 5.9]	8 (87.5)	7 0.9 [0.1; 3.4]	0.82 [0.27; 2.49]	0.729			
Geographic Region									
Europe	28 (82.1)	23 3.9 [1.3; 5.3]	26 (92.3)	24 1.4 [0.7; 2.1]	0.37 [0.19; 0.72]	0.003	0.402		
ex-Europe	27 (63.0)	17 2.9 [1.4; 5.9]	36 (86.1)	31 1.0 [0.6; 1.9]	0.35 [0.18; 0.68]	0.002			
a: Database Cutoff Date: 29APR2020 b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated Population c: From product-limit (Kaplan-Meier) method d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group									

*Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse*Tabelle 4G-24: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Adverse Events to Leading Treatment Discontinuation	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}			
Sex									
Male	42 (23.8)	10 Not reached [7.1; -]	45 (8.9)	4 Not reached [-; -]	2.24 [0.67; 7.44]	0.190	0.111		
Female	13 (7.7)	1 Not reached [6.1; -]	17 (17.6)	3 Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	1.000			
Age (years)									
< 65	12 (16.7)	2 Not reached [1.9; -]	11 (9.1)	1 Not reached [1.4; -]	1.87 [0.17; 20.62]	0.610	0.982		
≥ 65	43 (20.9)	9 Not reached [7.1; -]	51 (11.8)	6 Not reached [-; -]	1.19 [0.38; 3.69]	0.765			
Geographic Region									
Europe	28 (32.1)	9 Not reached [6.1; -]	26 (26.9)	7 Not reached [3.7; -]	0.75 [0.25; 2.25]	0.608	0.078		
ex-Europe	27 (7.4)	2 Not reached [-; -]	36 (0.0)	0 Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.090			
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated Population</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible)</p>									

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***

Tabelle 4G-25: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
	Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	
SOC^g: Blood and lymphatic system disorders									
Sex									
Male	42	17 (40.5)	10.5 [3.6; -]	45	39 (86.7)	0.9 [0.7; 1.4]	0.22 [0.12; 0.41]	< 0.001	0.538
Female	13	4 (30.8)	Not reached [1.4; -]	17	16 (94.1)	1.0 [0.6; 1.6]	0.13 [0.04; 0.42]	< 0.001	
ECOG Status									
0/1	46	18 (39.1)	10.5 [3.6; -]	54	48 (88.9)	1.0 [0.7; 1.4]	0.18 [0.10; 0.33]	< 0.001	0.593
2	9	3 (33.3)	Not reached [0.4; -]	8	7 (87.5)	0.8 [0.0; 1.4]	0.28 [0.07; 1.10]	0.069	
Geographic Region									
Europe	28	11 (39.3)	Not reached [1.4; -]	26	25 (96.2)	0.9 [0.6; 1.1]	0.16 [0.07; 0.35]	< 0.001	0.465
ex-Europe	27	10 (37.0)	10.5 [3.5; -]	36	30 (83.3)	1.3 [0.7; 1.6]	0.22 [0.10; 0.47]	< 0.001	
SOC^g: Endocrine disorders									
Sex									
Male	42	7 (16.7)	n.c.	45	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	3 (23.1)	n.c.	17	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Age (years)									
< 65	12	2 (16.7)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	43	8 (18.6)	n.c.	51	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
ECOG Status									
0/1	46	10 (21.7)	Not reached [8.4; -]	54	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.002	0.997
2	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	8	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Geographic Region									
Europe	28	6 (21.4)	n.c.	26	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ex-Europe	27	4 (14.8)	n.c.	36	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
SOC^g: Gastrointestinal disorders									
Sex									
Male	42	22 (52.4)	6.7 [2.3; 9.0]	45	30 (66.7)	1.1 [0.3; 2.3]	0.40 [0.22; 0.73]	0.003	0.706
Female	13	8 (61.5)	2.8 [0.7; -]	17	14 (82.4)	0.8 [0.1; 1.1]	0.40 [0.16; 1.01]	0.053	
Age (years)									
< 65	12	5 (41.7)	6.9 [0.8; -]	11	6 (54.5)	1.8 [0.1; -]	0.50 [0.14; 1.78]	0.283	0.966
≥ 65	43	25 (58.1)	4.7 [2.3; 8.0]	51	38 (74.5)	0.8 [0.2; 1.5]	0.37 [0.22; 0.64]	< 0.001	
ECOG Status									
0/1	46	27 (58.7)	4.7 [2.2; 8.0]	54	38 (70.4)	0.9 [0.2; 1.8]	0.44 [0.26; 0.74]	0.002	0.489
2	9	3 (33.3)	6.9 [0.9; -]	8	6 (75.0)	0.8 [0.2; -]	0.16 [0.03; 0.82]	0.028	
Geographic Region									
Europe	28	17 (60.7)	4.7 [1.1; 9.0]	26	22 (84.6)	0.2 [0.1; 1.1]	0.30 [0.15; 0.60]	< 0.001	0.569
ex-Europe	27	13 (48.1)	5.6 [2.3; -]	36	22 (61.1)	1.1 [0.5; -]	0.45 [0.21; 0.92]	0.030	
SOC^g: Skin and subcutaneous tissue disorders									
Sex									
Male	42	22 (52.4)	4.1 [2.1; 8.5]	45	10 (22.2)	Not reached [-; -]	2.36 [1.10; 5.06]	0.027	0.694
Female	13	7 (53.8)	1.8 [0.7; -]	17	6 (35.3)	Not reached [0.3; -]	1.78 [0.58; 5.47]	0.312	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Age (years)									
< 65	12	4 (33.3)	Not reached [0.7; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.3; -]	1.25 [0.28; 5.60]	0.770	0.445
≥ 65	43	25 (58.1)	3.5 [2.0; 6.9]	51	13 (25.5)	Not reached [-; -]	2.39 [1.20; 4.74]	0.013	
ECOG Status									
0/1	46	24 (52.2)	3.9 [2.0; -]	54	15 (27.8)	Not reached [-; -]	1.87 [0.96; 3.61]	0.064	0.376
2	9	5 (55.6)	3.3 [0.7; -]	8	1 (12.5)	Not reached [0.3; -]	4.70 [0.54; 41.00]	0.161	
Geographic Region									
Europe	28	20 (71.4)	2.1 [1.4; 3.5]	26	6 (23.1)	Not reached [-; -]	4.17 [1.65; 10.58]	0.003	0.055
ex-Europe	27	9 (33.3)	Not reached [4.6; -]	36	10 (27.8)	Not reached [-; -]	1.06 [0.42; 2.70]	0.900	
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated Population</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>g: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 patients) in one or more groups and p-value of main treatment effect is smaller than 0.05 and rule of 10 is met</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 subjects per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; SOC: System Organ Class</p>									

Tabelle 4G-26: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
	Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^g: Anaemia									
Sex									
Male	42	17 (40.5)	19.7 [5.7; -]	45	35 (77.8)	1.4 [1.1; 2.3]	0.28 [0.14; 0.53]	< 0.001	0.671
Female	13	4 (30.8)	Not reached [1.4; -]	17	14 (82.4)	1.5 [0.7; 2.3]	0.24 [0.08; 0.74]	0.013	
ECOG Status									
0/1	46	18 (39.1)	19.7 [5.7; -]	54	43 (79.6)	1.5 [1.3; 2.2]	0.25 [0.13; 0.46]	< 0.001	0.913
2	9	3 (33.3)	Not reached [0.4; -]	8	6 (75.0)	1.0 [0.0; -]	0.34 [0.09; 1.38]	0.132	
Geographic Region									
Europe	28	11 (39.3)	19.7 [1.4; -]	26	23 (88.5)	1.4 [0.7; 2.2]	0.22 [0.10; 0.49]	< 0.001	0.498
ex-Europe	27	10 (37.0)	10.5 [3.5; -]	36	26 (72.2)	1.6 [1.2; 2.6]	0.32 [0.15; 0.69]	0.004	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^g: Neutropenia									
Sex									
Male	42	0 (0.0)	Not reached [-; -]	45	19 (42.2)	Not reached [1.6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.997
Female	13	0 (0.0)	Not reached [-; -]	17	8 (47.1)	3.5 [0.7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.006	
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	11	4 (36.4)	Not reached [0.3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.025	0.997
≥ 65	43	0 (0.0)	Not reached [-; -]	51	23 (45.1)	Not reached [1.9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	
ECOG Status									
0/1	46	0 (0.0)	Not reached [-; -]	54	24 (44.4)	Not reached [1.9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.997
2	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	8	3 (37.5)	Not reached [0.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.058	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Geographic Region									
Europe	28	0 (0.0)	Not reached [-; -]	26	15 (57.7)	2.6 [0.9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.997
ex-Europe	27	0 (0.0)	Not reached [-; -]	36	12 (33.3)	Not reached [3.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.001	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^g: Thrombocytopenia									
Sex									
Male	42	1 (2.4)	Not reached [-; -]	45	13 (28.9)	Not reached [4.8; -]	0.07 [0.01; 0.52]	0.010	0.423
Female	13	0 (0.0)	Not reached [-; -]	17	6 (35.3)	Not reached [1.8; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.022	
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	11	4 (36.4)	Not reached [0.5; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.024	0.436
≥ 65	43	1 (2.3)	Not reached [-; -]	51	15 (29.4)	Not reached [4.8; -]	0.07 [0.01; 0.50]	0.008	
ECOG Status									
0/1	46	1 (2.2)	Not reached [-; -]	54	16 (29.6)	Not reached [4.8; -]	0.06 [0.01; 0.46]	0.007	0.493
2	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	8	3 (37.5)	Not reached [0.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.065	
Geographic Region									
Europe	28	1 (3.6)	Not reached [-; -]	26	8 (30.8)	Not reached [3.0; -]	0.11 [0.01; 0.84]	0.034	0.252
ex-Europe	27	0 (0.0)	Not reached [-; -]	36	11 (30.6)	Not reached [3.7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.002	
SOC: Endocrine disorders, PT^g: Hypothyroidism									
Sex									
Male	42	5 (11.9)	n.c.	45	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	3 (23.1)	n.c.	17	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Age (years)									
< 65	12	2 (16.7)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	43	6 (14.0)	n.c.	51	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ECOG Status									
0/1	46	8 (17.4)	n.c.	54	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
2	9	0 (0.0)	n.c.	8	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Geographic Region									
Europe	28	4 (14.3)	n.c.	26	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ex-Europe	27	4 (14.8)	n.c.	36	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
SOC: Gastrointestinal disorders, PT^g: Nausea									
Sex									
Male	42	5 (11.9)	Not reached [-; -]	45	12 (26.7)	Not reached [-; -]	0.36 [0.13; 1.05]	0.061	0.923
Female	13	2 (15.4)	Not reached [10.2; -]	17	6 (35.3)	Not reached [0.8; -]	0.19 [0.02; 1.56]	0.121	
Age (years)									
< 65	12	1 (8.3)	Not reached [0.8; -]	11	1 (9.1)	Not reached [1.8; -]	1.05 [0.07; 16.78]	0.973	0.538
≥ 65	43	6 (14.0)	Not reached [10.2; -]	51	17 (33.3)	Not reached [-; -]	0.27 [0.10; 0.74]	0.011	
ECOG Status									
0/1	46	6 (13.0)	Not reached [-; -]	54	17 (31.5)	Not reached [-; -]	0.27 [0.10; 0.75]	0.012	0.463
2	9	1 (11.1)	Not reached [2.3; -]	8	1 (12.5)	Not reached [2.0; -]	0.89 [0.06; 14.36]	0.937	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Geographic Region									
Europe	28	3 (10.7)	Not reached [10.2; -]	26	10 (38.5)	Not reached [1.8; -]	0.14 [0.03; 0.66]	0.013	0.220
ex-Europe	27	4 (14.8)	Not reached [5.6; -]	36	8 (22.2)	Not reached [-; -]	0.59 [0.18; 1.99]	0.399	
SOC: Investigations, PT^g: Neutrophil count decreased									
Sex									
Male	42	0 (0.0)	n.c.	45	7 (15.6)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	0 (0.0)	n.c.	17	5 (29.4)	n.c.	n.c.	n.c.	
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	n.c.	11	3 (27.3)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	43	0 (0.0)	n.c.	51	9 (17.6)	n.c.	n.c.	n.c.	
ECOG Status									
0/1	46	0 (0.0)	Not reached [-; -]	54	10 (18.5)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.002	0.997
2	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	8	2 (25.0)	Not reached [0.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.121	
Geographic Region									
Europe	28	0 (0.0)	Not reached [-; -]	26	2 (7.7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.154	0.997
ex-Europe	27	0 (0.0)	Not reached [-; -]	36	10 (27.8)	Not reached [5.1; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.003	
SOC: Investigations, PT^g: Platelet count decreased									
Sex									
Male	42	0 (0.0)	Not reached [-; -]	45	14 (31.1)	Not reached [3.7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.998
Female	13	0 (0.0)	Not reached [-; -]	17	5 (29.4)	Not reached [3.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.036	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	11	4 (36.4)	3.4 [0.6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.017	0.998
≥ 65	43	0 (0.0)	Not reached [-; -]	51	15 (29.4)	Not reached [4.9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	
ECOG Status									
0/1	46	0 (0.0)	Not reached [-; -]	54	17 (31.5)	Not reached [4.9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.998
2	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	8	2 (25.0)	Not reached [0.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.167	
Geographic Region									
Europe	28	0 (0.0)	Not reached [-; -]	26	5 (19.2)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.018	0.998
ex-Europe	27	0 (0.0)	Not reached [-; -]	36	14 (38.9)	Not reached [3.4; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	
SOC: Investigations, PT^g: Weight decreased									
Sex									
Male	42	9 (21.4)	Not reached [3.9; -]	45	1 (2.2)	Not reached [-; -]	11.93 [1.51; 94.28]	0.019	0.219
Female	13	1 (7.7)	Not reached [-; -]	17	1 (5.9)	Not reached [-; -]	1.43 [0.09; 22.79]	0.802	
Age (years)									
< 65	12	2 (16.7)	n.c.	11	1 (9.1)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	43	8 (18.6)	n.c.	51	1 (2.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
ECOG Status									
0/1	46	7 (15.2)	n.c.	54	2 (3.7)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
2	9	3 (33.3)	n.c.	8	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Geographic Region									
Europe	28	2 (7.1)	Not reached [-; -]	26	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.142	0.462
ex-Europe	27	8 (29.6)	Not reached [3.5; -]	36	2 (5.6)	Not reached [-; -]	6.35 [1.34; 29.99]	0.020	
SOC: Investigations, PT^g: White blood cell count decreased									
Sex									
Male	42	0 (0.0)	n.c.	45	7 (15.6)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	0 (0.0)	n.c.	17	3 (17.6)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	n.c.	11	4 (36.4)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	43	0 (0.0)	n.c.	51	6 (11.8)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ECOG Status									
0/1	46	0 (0.0)	n.c.	54	8 (14.8)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
2	9	0 (0.0)	n.c.	8	2 (25.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Geographic Region									
Europe	28	0 (0.0)	n.c.	26	2 (7.7)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ex-Europe	27	0 (0.0)	n.c.	36	8 (22.2)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT^g: Pruritus									
Sex									
Male	42	12 (28.6)	21.5 [8.7; -]	45	1 (2.2)	Not reached [-; -]	10.99 [1.39; 86.85]	0.023	0.745
Female	13	5 (38.5)	4.7 [0.7; -]	17	1 (5.9)	Not reached [-; -]	8.50 [0.97; 74.35]	0.053	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Adverse Events	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}	
Age (years)									
< 65	12	1 (8.3)	Not reached [0.7; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.294	0.692
≥ 65	43	16 (37.2)	16.4 [4.7; -]	51	2 (3.9)	Not reached [-; -]	8.95 [2.01; 39.74]	0.004	
ECOG Status									
0/1	46	15 (32.6)	21.5 [8.7; -]	54	2 (3.7)	Not reached [-; -]	8.15 [1.82; 36.50]	0.006	0.487
2	9	2 (22.2)	Not reached [0.7; -]	8	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.143	
Geographic Region									
Europe	28	12 (42.9)	8.7 [2.1; -]	26	1 (3.8)	Not reached [-; -]	11.31 [1.44; 88.53]	0.021	0.686
ex-Europe	27	5 (18.5)	Not reached [21.5; -]	36	1 (2.8)	Not reached [-; -]	5.64 [0.63; 50.53]	0.122	
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated Population</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>g: A specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 patients) in one or more groups and p-value of main treatment effect is smaller than 0.05 and rule of 10 is met</p> <p>CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 subjects per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>									

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) liegen keine Subgruppenanalysen mit einem signifikanten Interaktionstest ($p < 0,05$) vor.

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

Tabelle 4G-27: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}			
SOC^g: Blood and lymphatic system disorders									
Sex									
Male	42	8 (19.0)	Not reached [-; -]	45	35 (77.8)	2.3 [1.4; 3.1]	0.16 [0.07; 0.35]	< 0.001	0.203
Female	13	1 (7.7)	Not reached [-; -]	17	14 (82.4)	1.4 [0.7; 3.2]	0.05 [0.01; 0.41]	0.005	
ECOG Status									
0/1	46	7 (15.2)	Not reached [-; -]	54	42 (77.8)	2.3 [1.8; 3.1]	0.12 [0.05; 0.27]	< 0.001	0.930
2	9	2 (22.2)	Not reached [0.4; -]	8	7 (87.5)	1.1 [0.2; 3.4]	0.18 [0.04; 0.90]	0.036	
Geographic Region									
Europe	28	5 (17.9)	Not reached [-; -]	26	23 (88.5)	1.9 [0.9; 2.5]	0.12 [0.04; 0.32]	< 0.001	0.720
ex-Europe	27	4 (14.8)	Not reached [-; -]	36	26 (72.2)	2.3 [1.4; 3.3]	0.14 [0.05; 0.42]	< 0.001	
SOC^g: Metabolism and nutrition disorders									
Sex									
Male	42	8 (19.0)	Not reached [-; -]	45	2 (4.4)	Not reached [-; -]	4.80 [1.02; 22.62]	0.047	0.483
Female	13	3 (23.1)	Not reached [1.5; -]	17	2 (11.8)	Not reached [-; -]	2.01 [0.33; 12.04]	0.446	
Age (years)									
< 65	12	1 (8.3)	Not reached [1.5; -]	11	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.371	0.485
≥ 65	43	10 (23.3)	Not reached [-; -]	51	4 (7.8)	Not reached [-; -]	3.27 [1.03; 10.43]	0.045	
ECOG Status									
0/1	46	8 (17.4)	Not reached [-; -]	54	4 (7.4)	Not reached [-; -]	2.51 [0.75; 8.32]	0.134	0.159
2	9	3 (33.3)	Not reached [0.8; -]	8	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.081	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
	Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}		
Geographic Region									
Europe	28	4 (14.3)	Not reached [-; -]	26	1 (3.8)	Not reached [-; -]	4.05 [0.45; 36.23]	0.211	0.895
ex-Europe	27	7 (25.9)	Not reached [3.5; -]	36	3 (8.3)	Not reached [-; -]	3.47 [0.90; 13.43]	0.071	
SOC^g: Vascular disorders									
Sex									
Male	42	5 (11.9)	n.c.	45	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	0 (0.0)	n.c.	17	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Age (years)									
< 65	12	1 (8.3)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	43	4 (9.3)	n.c.	51	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
ECOG Status									
0/1	46	3 (6.5)	n.c.	54	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
2	9	2 (22.2)	n.c.	8	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Geographic Region									
Europe	28	2 (7.1)	n.c.	26	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ex-Europe	27	3 (11.1)	n.c.	36	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated Population</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>g: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 patients) in one or more groups and p-value of main treatment effect is smaller than 0.05 and rule of 10 is met</p> <p>CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 subjects per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; SOC: System Organ Class</p>									

Tabelle 4G-28: Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
	Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event N ^b (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participants with Event N ^b (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}		
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^g: Anaemia									
Sex									
Male	42	6 (14.3)	Not reached [-; -]	45	27 (60.0)	3.1 [2.5; 3.7]	0.20 [0.08; 0.49]	< 0.001	0.397
Female	13	1 (7.7)	Not reached [-; -]	17	12 (70.6)	3.2 [1.4; 3.9]	0.08 [0.01; 0.64]	0.017	
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	11	8 (72.7)	3.4 [0.6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.001	0.052
≥ 65	43	7 (16.3)	Not reached [-; -]	51	31 (60.8)	3.1 [2.6; 3.7]	0.22 [0.10; 0.51]	< 0.001	
ECOG Status									
0/1	46	5 (10.9)	Not reached [-; -]	54	33 (61.1)	3.3 [2.8; 3.7]	0.14 [0.06; 0.37]	< 0.001	0.668
2	9	2 (22.2)	Not reached [0.4; -]	8	6 (75.0)	2.1 [0.3; 3.4]	0.27 [0.05; 1.37]	0.114	
Geographic Region									
Europe	28	3 (10.7)	Not reached [-; -]	26	18 (69.2)	3.5 [2.4; 3.7]	0.11 [0.03; 0.39]	< 0.001	0.518
ex-Europe	27	4 (14.8)	Not reached [-; -]	36	21 (58.3)	2.9 [2.1; -]	0.23 [0.08; 0.66]	0.007	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^g: Leukopenia									
Sex									
Male	42	0 (0.0)	n.c.	45	4 (8.9)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	0 (0.0)	n.c.	17	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	n.c.	11	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	43	0 (0.0)	n.c.	51	4 (7.8)	n.c.	n.c.	n.c.	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
	Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}		
ECOG Status									
0/1	46	0 (0.0)	n.c.	54	4 (7.4)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
2	9	0 (0.0)	n.c.	8	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	
Geographic Region									
Europe	28	0 (0.0)	n.c.	26	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ex-Europe	27	0 (0.0)	n.c.	36	4 (11.1)	n.c.	n.c.	n.c.	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^g: Neutropenia									
Sex									
Male	42	0 (0.0)	Not reached [-; -]	45	15 (33.3)	Not reached [4.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.998
Female	13	0 (0.0)	Not reached [-; -]	17	7 (41.2)	Not reached [1.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.011	
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	11	3 (27.3)	Not reached [1.0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.062	0.998
≥ 65	43	0 (0.0)	Not reached [-; -]	51	19 (37.3)	Not reached [3.9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	
ECOG Status									
0/1	46	0 (0.0)	Not reached [-; -]	54	19 (35.2)	Not reached [4.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.998
2	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	8	3 (37.5)	Not reached [0.2; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.058	
Geographic Region									
Europe	28	0 (0.0)	Not reached [-; -]	26	12 (46.2)	Not reached [1.4; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.998
ex-Europe	27	0 (0.0)	Not reached [-; -]	36	10 (27.8)	Not reached [4.7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.004	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^g: Thrombocytopenia									

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
	Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}		
Sex									
Male	42	1 (2.4)	n.c.	45	8 (17.8)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	0 (0.0)	n.c.	17	5 (29.4)	n.c.	n.c.	n.c.	
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	11	2 (18.2)	Not reached [3.7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.148	0.536
≥ 65	43	1 (2.3)	Not reached [-; -]	51	11 (21.6)	Not reached [5.0; -]	0.09 [0.01; 0.69]	0.020	
ECOG Status									
0/1	46	1 (2.2)	Not reached [-; -]	54	10 (18.5)	Not reached [-; -]	0.10 [0.01; 0.78]	0.028	0.377
2	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	8	3 (37.5)	Not reached [0.4; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.063	
Geographic Region									
Europe	28	1 (3.6)	n.c.	26	6 (23.1)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ex-Europe	27	0 (0.0)	n.c.	36	7 (19.4)	n.c.	n.c.	n.c.	
SOC: Investigations, PT^g: Neutrophil count decreased									
Sex									
Male	42	0 (0.0)	n.c.	45	7 (15.6)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	0 (0.0)	n.c.	17	4 (23.5)	n.c.	n.c.	n.c.	
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	n.c.	11	2 (18.2)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	43	0 (0.0)	n.c.	51	9 (17.6)	n.c.	n.c.	n.c.	

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
	Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}		
ECOG Status									
0/1	46	0 (0.0)	n.c.	54	9 (16.7)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
2	9	0 (0.0)	n.c.	8	2 (25.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Geographic Region									
Europe	28	0 (0.0)	n.c.	26	2 (7.7)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ex-Europe	27	0 (0.0)	n.c.	36	9 (25.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
SOC: Investigations, PT^g: Platelet count decreased									
Sex									
Male	42	0 (0.0)	n.c.	45	9 (20.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	0 (0.0)	n.c.	17	4 (23.5)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	Not reached [-; -]	11	3 (27.3)	Not reached [0.6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.068	0.997
≥ 65	43	0 (0.0)	Not reached [-; -]	51	10 (19.6)	Not reached [5.3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.001	
ECOG Status									
0/1	46	0 (0.0)	Not reached [-; -]	54	11 (20.4)	Not reached [5.3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0.001	0.997
2	9	0 (0.0)	Not reached [-; -]	8	2 (25.0)	Not reached [0.4; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.167	
Geographic Region									
Europe	28	0 (0.0)	n.c.	26	4 (15.4)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ex-Europe	27	0 (0.0)	n.c.	36	9 (25.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
SOC: Investigations, PT^g: White blood cell count decreased									

Study: KEYNOTE 361 ^a	Pembrolizumab			Standard Therapy			Pembrolizumab vs. Standard Therapy		p-Value for Interaction Test ^f
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Participa nts with Event n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}			
Sex									
Male	42	0 (0.0)	n.c.	45	4 (8.9)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Female	13	0 (0.0)	n.c.	17	2 (11.8)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Age (years)									
< 65	12	0 (0.0)	n.c.	11	2 (18.2)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	43	0 (0.0)	n.c.	51	4 (7.8)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ECOG Status									
0/1	46	0 (0.0)	n.c.	54	4 (7.4)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
2	9	0 (0.0)	n.c.	8	2 (25.0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Geographic Region									
Europe	28	0 (0.0)	n.c.	26	1 (3.8)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
ex-Europe	27	0 (0.0)	n.c.	36	5 (13.9)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<p>a: Database Cutoff Date: 29APR2020</p> <p>b: Number of patients: All-Subjects-as-Treated Population</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group)</p> <p>f: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>g: A specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 patients) in one or more groups and p-value of main treatment effect is smaller than 0.05 and rule of 10 is met</p> <p>CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 subjects per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>									

Anhang 4-G4: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT

Tabelle 4G-29: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 361 (Finaler Datenschnitt: 29. April 2020)

AEOSI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
Pneumonitis	Acute interstitial pneumonitis, Autoimmune lung disease, Interstitial lung disease, Pneumonitis, Idiopathic pneumonia syndrome, Organising pneumonia, Immune-mediated pneumonitis	Yes
Colitis	Colitis, Colitis microscopic, Enterocolitis, Enterocolitis haemorrhagic, Necrotising colitis, Colitis erosive, Autoimmune colitis, Immune-mediated enterocolitis	Yes
Hepatitis	Hepatitis, Immune-mediated hepatitis, Autoimmune hepatitis, Hepatitis acute, Hepatitis fulminant, Drug-induced liver injury	Yes
Nephritis	Nephritis, Autoimmune nephritis, Chronic autoimmune glomerulonephritis, Fibrillary glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Glomerulonephritis, Glomerulonephritis acute, Glomerulonephritis membranoproliferative, Glomerulonephritis membranous, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative, Glomerulonephritis rapidly progressive, Mesangioproliferative glomerulonephritis, Nephritis haemorrhagic, Tubulointerstitial nephritis, Nephrotic syndrome, Immune-mediated nephritis	Yes
Adrenal Insufficiency	Adrenal insufficiency, Adrenocortical insufficiency acute, Secondary adrenocortical insufficiency, Primary adrenal insufficiency, Addison's disease	Yes
Hypophysitis	Hypophysitis, Hypopituitarism, Lymphocytic hypophysitis	Yes
Hyperthyroidism	Hyperthyroidism, Basedow's disease, Thyrotoxic crisis	Yes
Hypothyroidism	Hypothyroidism, Hypothyroidic goitre, Myxoedema, Myxoedema coma, Primary hypothyroidism, Autoimmune hypothyroidism, Immune-mediated hypothyroidism	Yes
Thyroiditis	Thyroid disorder, Thyroiditis, Autoimmune thyroiditis, Thyroiditis acute, Silent thyroiditis, Autoimmune thyroid disorder, Immune-mediated thyroiditis	Yes
Type 1 Diabetes Mellitus	Diabetic ketoacidosis, Diabetic ketoacidotic	Yes

AEOSI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
	hyperglycaemic coma, Fulminant type 1 diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults, Type 1 diabetes mellitus, Euglycaemic diabetic ketoacidosis, Diabetic ketosis, Ketosis-prone diabetes mellitus	
Severe Skin Reactions Including Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN): or	Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Epidermal necrosis, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Pemphigoid, Pemphigus, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, SJS-TEN overlap	Yes
Severe Skin (continued): If grade 3 or higher:	Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash pustular, Pruritus, Pruritus genital, Lichen planus, Oral lichen planus	Yes
Uveitis	Iritis, Uveitis, Cyclitis, Autoimmune uveitis, Iridocyclitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease, Chorioretinitis, Choroiditis, Immune-mediated uveitis	Yes
Pancreatitis	Pancreatitis, Autoimmune pancreatitis, Pancreatitis acute, Pancreatitis haemorrhagic, Pancreatitis necrotising, Immune-mediated pancreatitis	Yes
Myositis	Myositis, Necrotising myositis, Polymyositis, Immune-mediated myositis, Rhabdomyolysis, Myopathy, Dermatomyositis, Autoimmune myositis	Yes
Guillain-Barre Syndrome	Demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, Axonal neuropathy, Multifocal motor neuropathy, Polyneuropathy idiopathic progressive, Miller Fisher syndrome, Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy	Yes
Myocarditis	Myocarditis, Autoimmune myocarditis, Hypersensitivity myocarditis, Immune-mediated myocarditis	Yes
Encephalitis	Encephalitis, Encephalitis autoimmune, Limbic encephalitis, Noninfective encephalitis, Immune-mediated encephalitis	Yes
Sarcoidosis	Sarcoidosis, Cutaneous sarcoidosis, Ocular sarcoidosis, Pulmonary sarcoidosis	Yes
Infusion Reactions	Hypersensitivity, Drug hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Cytokine release	No

AEO SI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
	syndrome, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Infusion related reaction, Infusion related hypersensitivity reaction	
Myasthenic Syndrome	Myasthenic syndrome, Myasthenia gravis, Myasthenia gravis crisis, Ocular myasthenia	Yes
Myelitis	Myelitis, Myelitis transverse	Yes