

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

*Behandlung des rezidivierenden oder refraktären
klassischen Hodgkin-Lymphoms*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	14
Abkürzungsverzeichnis.....	22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	26
4.2 Methodik.....	48
4.2.1 Fragestellung.....	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	51
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	57
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	59
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	60
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	61
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	63
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	64
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	64
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	73
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	78
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	87
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	87
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	89
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	91
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	92
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	95
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	107
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	107

4.3.1.3.1.1	Morbidität – RCT	110
4.3.1.3.1.2	B-Symptomatik – RCT	146
4.3.1.3.1.1.1	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT	151
4.3.1.3.1.1.2	Rate an SZT als Folgetherapie - RCT	157
4.3.1.3.1.1.3	Objektive Ansprechrate und Komplette Remission – RCT....	160
4.3.1.3.1.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	169
4.3.1.3.1.2.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	169
4.3.1.3.1.3	Nebenwirkungen – RCT	194
4.3.1.3.1.3.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT	194
4.3.1.3.1.3.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT 203	
4.3.1.3.1.3.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT	237
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	242
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	247
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	268
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	291
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	292
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	292
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	292
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	292
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	293
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	293
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	295
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	295
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	295
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	296
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	296
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	297
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	297
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	298
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	298
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	299
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	299
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	300
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	301
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	302
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	304
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen	305
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	306
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	306
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	320

4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	321
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	322
4.3.2.3.3.1.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	322
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	324
4.3.2.3.3.2.1	B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	324
4.3.2.3.3.2.2	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – weitere Untersuchungen.....	327
4.3.2.3.3.2.3	Rate an SZT als Folgetherapie – weitere Untersuchungen.....	333
4.3.2.3.3.2.4	Objektive Ansprechrates und Komplette Remission – weitere Untersuchungen.....	335
4.3.2.3.3.2.5	Ergänzende Morbiditätsendpunkte – weitere Untersuchungen	338
4.3.2.3.3.3	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	341
4.3.2.3.3.3.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen.....	341
4.3.2.3.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – weitere Untersuchungen.....	349
4.3.2.3.3.3.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – weitere Untersuchungen.....	356
4.3.2.3.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	359
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	359
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	361
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	361
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	363
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	375
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	376
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	376
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	376
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	377
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	377
4.6	Referenzliste.....	378
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		388
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		393
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		396
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		399
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		421
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		458
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		480

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	28
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion nicht randomisierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	29
Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 204	33
Tabelle 4-4: Übersicht über die neben dem Evidenztransfer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 051	43
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	53
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion nicht randomisierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	54
Tabelle 4-7: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	65
Tabelle 4-8: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	76
Tabelle 4-9: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0	81
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Therapie-, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 204.....	103
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	110
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-26: Auswertung der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-27: Auswertung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-28: Auswertung der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-29: Auswertung der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-30: Auswertung der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-31: Auswertung der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-32: Auswertung der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-33: Auswertung der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-34: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts B-Symptomatik.....	146
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt B-Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Rückgangsrage der B-Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-38: Deskriptive Übersicht der B-Symptome zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-40: Deskriptive Übersicht der B-Symptome bei erstmaligem Auftreten im Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	151
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-45: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 204	155
Tabelle 4-46: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 204.....	155
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Rate an SZT als Folgetherapie.....	157
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrate und Komplette Remission	160
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Objektive Ansprechrate und Komplette Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Komplette Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Komplette Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-55: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte	165
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den ergänzenden Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität	169

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-63: Auswertung des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-64: Auswertung der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-65: Auswertung der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-66: Auswertung der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-67: Auswertung der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-68: Auswertung der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	194
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	203
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	204
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	237
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-82: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	244
Tabelle 4-83: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	246
Tabelle 4-84: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS; Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (Teil 1)	249
Tabelle 4-85: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS; Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (Teil 2)	250
Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt B-Symptomatik (Teil 1)	251
Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt B-Symptomatik (Teil 2)	252
Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) (Teil 1).....	253
Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) (Teil 2).....	254
Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie (Teil 1)	255
Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie (Teil 2)	255
Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Objektive Ansprechrate und Komplette Remission (Teil 1).....	256

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Objektive Ansprechrate und Komplette Remission (Teil 2).....	257
Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben) (Teil 1).....	258
Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben) (Teil 2).....	259
Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (Teil 1).....	260
Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (Teil 2).....	261
Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	262
Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	263
Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)	265
Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	267
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	280
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	282
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	286
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	290
Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	293
Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	293
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	294
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	294
Tabelle 4-126: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	294
Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	296
Tabelle 4-128: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	297
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	297
Tabelle 4-130: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	298
Tabelle 4-131: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	300
Tabelle 4-132: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	301
Tabelle 4-133: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen.....	303
Tabelle 4-134: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	305
Tabelle 4-135: Studienpool – weitere Untersuchungen	306
Tabelle 4-136: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	308
Tabelle 4-137: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	311
Tabelle 4-138: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen.....	311
Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulationen (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – weitere Untersuchungen.....	313
Tabelle 4-140: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 051.....	316

Tabelle 4-141: Übersicht zu ECOG-Leistungsstatus und Lansky/Karnofsky Play Score	317
Tabelle 4-142: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	320
Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	321
Tabelle 4-144: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	322
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .	323
Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	324
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Rückgang der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	325
Tabelle 4-148: Deskriptive Übersicht der B-Symptome zu Studienbeginn – weitere Untersuchungen.....	325
Tabelle 4-149: Ergebnisse für das Erstmalige Auftreten von B-Symptomen – weitere Untersuchungen.....	325
Tabelle 4-150: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – weitere Untersuchungen	327
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – weitere Untersuchungen.....	328
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – weitere Untersuchungen.....	329
Tabelle 4-153: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – weitere Untersuchungen.....	331
Tabelle 4-154: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – weitere Untersuchungen.....	331
Tabelle 4-155: Operationalisierung des Endpunkts Rate an SZT als Folgetherapie – weitere Untersuchungen.....	333
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie – weitere Untersuchungen.....	334
Tabelle 4-157: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrates und Komplette Remission – weitere Untersuchungen	335
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und komplette Remission – weitere Untersuchungen	336
Tabelle 4-159: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte – weitere Untersuchungen.....	338
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	339
Tabelle 4-161: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen.....	341
Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen.....	343

Tabelle 4-163: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – weitere Untersuchungen.....	349
Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – weitere Untersuchungen	350
Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – weitere Untersuchungen	352
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) – weitere Untersuchungen	352
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – weitere Untersuchungen	354
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – weitere Untersuchungen	354
Tabelle 4-169: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – weitere Untersuchungen.....	356
Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – weitere Untersuchungen	357
Tabelle 4-171: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	375
Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 204	422
Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 051 nach TREND.....	440
Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 204	458
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 051	470

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	81
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	114
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	115
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	115
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	116
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	116
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	117
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	117
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	118
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) in der Studie KEYNOTE 204.....	118
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) in der Studie KEYNOTE 204.....	119
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	121

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	122
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	122
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	123
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	123
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	124
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	124
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204.....	125
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) in der Studie KEYNOTE 204.....	125
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) in der Studie KEYNOTE 204.....	126
Abbildung 4-23: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	128
Abbildung 4-24: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	130
Abbildung 4-25: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	132
Abbildung 4-26: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	134
Abbildung 4-27: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	136

Abbildung 4-28: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	138
Abbildung 4-29: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	140
Abbildung 4-30: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	142
Abbildung 4-31: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen in der Studie KEYNOTE 204	149
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in der Studie KEYNOTE 204	153
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 204	154
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 204	167
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	172
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	173
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	173
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	174
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	174
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	175
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	177

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	177
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	178
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	178
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	179
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	179
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	181
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204	181
Abbildung 4-50: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	183
Abbildung 4-51: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	185
Abbildung 4-52: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	187
Abbildung 4-53: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	189
Abbildung 4-54: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	191
Abbildung 4-55: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	193
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in der Studie KEYNOTE 204	198
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 204	199

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) in der Studie KEYNOTE 204	200
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 204	201
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie KEYNOTE 204	202
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	208
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	208
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204..	209
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypothyreose“ (SOC „Endokrine Erkrankungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	210
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	211
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	212
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	212
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	213
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	214
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	215
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	216
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Paraesthesie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	216

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	217
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	218
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	222
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	223
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypothyreose“ (SOC „Endokrine Erkrankungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	224
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	225
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Abdominalschmerz“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	226
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	226
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	227
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erbrechen“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	227
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	228
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	229
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	230

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	231
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 204 ...	231
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	233
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204	233
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204.....	234
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 204.....	240
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 204.....	241
Abbildung 4-93: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen.....	302
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen	323
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen	329
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen.....	330
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen.....	339
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen.....	343
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen.....	344
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen.....	345
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen.....	346
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen	347
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen	358
Abbildung 4-104: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 204	439

Abbildung 4-105: Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 051	457

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AEOSI	Adverse Events Of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMIS/AMice	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASaT	All-Subjects-as-Treated
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BEAM	BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
(e)EORTC QLQ-C30	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
(e)EQ-5D	(Electronic) EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
(d)FDR	(Double) False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GVHD	Graft-versus-Host-Disease

Abkürzung	Bedeutung
HDCT	Hochdosismchemotherapie
HL	Hodgkin-Lymphom
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	intravenös
IWG	International Working Group (Internationale Arbeitsgruppe)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	Microsatellite Instability – High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
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.p.	Not Performed (nicht durchgeführt)
n.s.	Nicht signifikant
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrte)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PGP	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik

Abkürzung	Bedeutung
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PRO	Patient-Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PsycINFO	Psychological Information Database Medical, Psychiatry, Mental Health Disorders
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
Q3W	Alle drei Wochen
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
rrcHL	Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom)
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
SZT	Stammzelltransplantation
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (rrcHL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Das vorliegende Anwendungsgebiet A umfasst somit zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (Erwachsene Patienten mit rrcHL).
- Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (Pädiatrische Patienten mit rrcHL).

Hinsichtlich der zVT folgt die MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und wählt Brentuximab Vedotin für die Patientenpopulation erwachsener Patienten mit rrcHL (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Ebenso für pädiatrische Patienten mit rrcHL folgt MSD der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT, und wählt für die vom Anwendungsgebiet umfassten pädiatrischen Patienten mit rrcHL in späteren Therapielinien eine patientenindividuelle Therapie als zVT. Aus Sicht von MSD ist Brentuximab Vedotin als Monotherapie in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption für pädiatrische Patienten mit rrcHL in späteren Therapielinien (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A).

Die Bewertung erfolgt für erwachsene Patienten mit rrcHL auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) anhand der Studie **KEYNOTE 204** gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1). Für pädiatrische Patienten mit rrcHL wird neben der Darstellung der Evidenz der Zulassungsstudie **KEYNOTE 051** ein **Evidenztransfer** durchgeführt, der es gemäß Kinderverordnung der Europäischen Union (EU) (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert. Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran. Die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab basiert zum einen auf der

pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051, und wird zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet. Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

Alle drei Kriterien wurden im vorliegenden Dossier für den Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf pädiatrische Patienten mit rrcHL ausführlich geprüft und deren Erfüllung konnte bestätigt werden (Abschnitt 4.5.2).

Die Bewertung für erwachsene und pädiatrische Patienten mit rrcHL erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Absatz (Abs.) 3 der AM-NutzenV.

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (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 EMA sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS bzw. AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mittels der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie **KEYNOTE 204** für erwachsene Patienten mit rrcHL identifiziert werden und für pädiatrische Patienten mit rrcHL die Zulassungsstudie **KEYNOTE 051**. Beide Studien dienen als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein-, bzw. Ausschlusskriterien. Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten, wie den pädiatrischen Patienten, unterliegt das Studiendesign einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zu oben genannter Recherche nach *pädiatrischen Studien jeglichen Studientyps ohne Einschränkung der Vergleichstherapie* gesucht, um Evidenz der höchstmöglichen Evidenzstufe

zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. ^a	Nicht E1
E2 Prüfintervention	- Erwachsene Patienten mit rrcHL: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (1) - Pädiatrische Patienten mit rrcHL: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 2 mg/kg KG (maximal 200 mg) i. v. alle drei Wochen als 30-minütige Infusion (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	- Erwachsene Patienten mit rrcHL: eine Therapie nach Maßgabe des Arztes (Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid, Strahlentherapie) - Pädiatrische Patienten mit rrcHL: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, des Risikos, der Art und des Ansprechens auf die bisherige Therapie und der Toxizität der Therapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
a: Patienten im bereits bewerteten Anwendungsgebiet des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2017-06-01-D-288 sind nicht Gegenstand des hier vorliegenden Verfahrens. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet gemäß der Indikationserweiterung von Pembrolizumab maßgeblich. b: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden, wird ausgeschlossen. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion nicht randomisierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 2 mg/kg KG (maximal 200 mg) i. v. alle drei Wochen als 30-minütige Infusion (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Nicht randomisierte kontrollierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien)	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
a: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden, wird ausgeschlossen. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

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/-protokolle. 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 RCT werden mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) bzw. für nicht randomisierte Interventionsstudien mithilfe des Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND)-Statements (Item 1 bis 13) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für RCT werden Auswertungen durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten geeigneter

(zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5% dargestellt. Die Analyseverfahren unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird unter Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben. Für einarmige Studien ist keine Testung möglich, daher erfolgt die Darstellung der Ergebnisse ohne Berechnung von Effektschätzern ebenfalls abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts entsprechend der RCT. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte 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 auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Nachfolgend werden die Ergebnisse inkl. Schlussfolgerung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für *erwachsene Patienten mit rrcHL* und anschließend für *pädiatrische Patienten mit rrcHL* dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit rrcHL

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 204 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 204 ist eine randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zu Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit Hodgkin-Lymphom (HL) nach einem Rezidiv (Krankheitsprogression nach vorangegangener Therapie) bzw. welche refraktär sind (weder partielles [Partial Response, PR] noch komplettes Ansprechen [Complete Response, CR]) auf die vorangegangene Therapie) und für welche eine Stammzelltransplantation (SZT) nicht in Frage kommt. Die Studie KEYNOTE 204 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population: Erwachsene Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens durch Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin war primäres Studienziel und wurde per Internationale Arbeitsgruppe (International Working Group, IWG)-Kriterien 2007 durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) bewertet. Darüber hinaus wird das Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen im Rahmen des primären Studienziels verglichen. Für den aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben

vorgesehen. Informationen hinsichtlich der Datenschnitte der KEYNOTE 204 finden sich unter Abschnitt 4.3.1.2.1.

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Präzisierung des Anwendungsgebietes zu erwachsenen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens **zwei** vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Demnach sind Patienten nach **einer** vorangegangenen Therapie, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, zwar in der Studie KEYNOTE 204 enthalten, aber nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Dieses Patientenkollektiv entspricht lediglich ca. 18 % der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204. Somit sind über 80 % der in die Studie KEYNOTE 204 eingeschlossenen Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst und erfüllen das Kriterium bezüglich der Population gemäß Methodenpapier 6.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2). Die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Subgruppenanalysen nach vorangegangener Therapie zeigen außerdem, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204 auf die Zielpopulation gemäß zugelassener Indikation anwendbar sind. Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte mit vergleichbaren Effektstärken, wobei die vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien) nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert wurde. Zudem ist bei erwachsenen Patienten mit rrcHL, die nicht für eine auto-SZT geeignet sind, sowohl nach einer als auch nach zwei vorangegangenen Therapien von einer vergleichbaren Therapiesituation auszugehen. Diese Patienten haben eine ähnlich schlechte Prognose mit limitierten Therapieoptionen wie Patienten nach auto-SZT-Versagen. All diese Patienten stellen somit ein Patientenkollektiv mit hohem Risiko dar. Gemäß G-BA-Beratung wird der Studienkomparator Brentuximab Vedotin im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes gleichermaßen als zVT für erwachsene Patienten mit einer als auch mit zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angesehen. In der Studie KEYNOTE 204 erfolgte die Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform und mit Brentuximab Vedotin im Kontrollarm wird die zVT vollständig abgebildet. Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt aus diesen Gründen auf Basis der gesamten Studienpopulation der Studie KEYNOTE 204 (siehe auch Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation).

Für die Studie KEYNOTE 204 wird der zulassungsbegründende Datenschnitt vom 16. Januar 2020 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Weitere Informationen finden sich unter Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Studie KEYNOTE 204 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 204

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Morbidität								
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^f								
Erschöpfung	146 ^g	60 (41,1)	10,3 [7,6; -]	150 ^g	78 (52,0)	3,3 [2,8; 5,8]	0,57 [0,41; 0,81]	0,002
Übelkeit und Erbrechen	146 ^g	52 (35,6)	24,8 [9,9; -]	150 ^g	54 (36,0)	9,4 [4,5; -]	0,72 [0,48; 1,06]	0,094
Schmerzen	146 ^g	53 (36,3)	24,6 [11,4; -]	150 ^g	71 (47,3)	4,6 [3,5; 7,9]	0,51 [0,35; 0,74]	< 0,001
Atemnot (Dyspnoe)	146 ^g	45 (30,8)	Nicht erreicht [15,1; -]	150 ^g	46 (30,7)	12,3 [10,5; -]	0,73 [0,48; 1,12]	0,152
Schlaflosigkeit	146 ^g	53 (36,3)	Nicht erreicht [9,4; -]	150 ^g	61 (40,7)	7,9 [4,5; 17,5]	0,68 [0,47; 1,00]	0,052
Appetitverlust	146 ^g	30 (20,5)	25,7 [25,7; -]	150 ^g	58 (38,7)	8,5 [4,4; 17,5]	0,33 [0,21; 0,52]	< 0,001
Verstopfung	146 ^g	41 (28,1)	24,9 [24,9; -]	150 ^g	38 (25,3)	27,0 [12,2; 27,0]	0,81 [0,51; 1,28]	0,363
Diarrhoe	146 ^g	47 (32,2)	24,6 [15,0; -]	150 ^g	43 (28,7)	Nicht erreicht [7,5; -]	0,90 [0,59; 1,37]	0,623
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	146 ^g	49 (33,6)	Nicht erreicht [15,1; -]	150 ^g	61 (40,7)	8,3 [5,5; -]	0,63 [0,43; 0,93]	0,020
EQ-5D VAS (10 Punkte)	146 ^g	44 (30,1)	Nicht erreicht [15,1; -]	150 ^g	58 (38,7)	9,7 [5,9; -]	0,60 [0,41; 0,90]	0,013
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^h [95 %-KI]	p-Wert ^{e,h}
B-Symptomatik								
Rückgangsrates der B-Symptomatik	42 ⁱ	40 (95,2)		36 ⁱ	27 (75,0)		1,27 [1,05; 1,52]	0,013
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen	106 ^j	10 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	116 ^j	14 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,18; 1,04]	0,062
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	151 ^k	81 (53,6)	24,2 [16,6; 31,5]	153 ^k	112 (73,2)	9,5 [7,6; 11,8]	0,49 [0,37; 0,66]	< 0,001
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^h [95 %-KI]	p-Wert ^{e,h}
Rate an SZT als Folgetherapie								
SZT als Folgetherapie	151 ^k	43 (28,5)		153 ^k	45 (29,4)		0,97 [0,69; 1,37]	0,864

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^{e,h}
Objektive Ansprechrate und Komplette Remission								
Objektive Ansprechrate ^l	151 ^k	99 (65,6)		153 ^k	83 (54,2)		1,21 [1,00 ^m ; 1,45]	0,046
Komplette Remission ⁿ	151 ^k	37 (24,5)		153 ^k	37 (24,2)		1,01 [0,68; 1,50]	0,961
Komplette Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn ⁿ	43 ^o	7 (16,3)		36 ^o	5 (13,9)		1,06 [0,38; 2,93]	0,917
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit ^{b,c} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit ^{b,c} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ^f								
Globaler Gesundheitsstatus	146 ^g	52 (35,6)	19,5 [11,1; 26,2]	150 ^g	70 (46,7)	5,5 [3,2; 8,3]	0,49 [0,34; 0,72]	< 0,001
Körperliche Funktion	146 ^g	46 (31,5)	24,7 [13,6; -]	150 ^g	64 (42,7)	7,5 [5,6; 10,5]	0,48 [0,32; 0,71]	< 0,001
Rollenfunktion	146 ^g	58 (39,7)	11,1 [7,1; -]	150 ^g	80 (53,3)	4,4 [3,0; 5,8]	0,52 [0,37; 0,74]	< 0,001
Emotionale Funktion	146 ^g	44 (30,1)	25,7 [24,0; -]	150 ^g	65 (43,3)	6,2 [4,5; 10,5]	0,45 [0,30; 0,66]	< 0,001
Kognitive Funktion	146 ^g	62 (42,5)	13,1 [5,8; -]	150 ^g	65 (43,3)	5,8 [4,2; 11,7]	0,75 [0,52; 1,07]	0,108
Soziale Funktion	146 ^g	54 (37,0)	17,0 [13,3; -]	150 ^g	63 (42,0)	5,7 [4,2; 11,1]	0,52 [0,35; 0,76]	< 0,001
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	148 ^p	145 (98,0)	1,4 [0,7; 3,0]	152 ^p	143 (94,1)	2,5 [1,3; 3,1]	0,97 [0,77; 1,23]	0,826
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	148 ^p	44 (29,7)	Nicht erreicht [112,6; -]	152 ^p	32 (21,1)	Nicht erreicht [66,6; -]	1,05 [0,66; 1,67]	0,841
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	148 ^p	144 (97,3)	1,9 [0,7; 3,1]	152 ^p	141 (92,8)	3,1 [1,6; 3,1]	1,03 [0,82; 1,31]	0,784
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	148 ^p	65 (43,9)	63,1 [44,4; -]	152 ^p	66 (43,4)	45,6 [26,1; 61,7]	0,65 [0,45; 0,92]	0,014
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	148 ^p	20 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	152 ^p	27 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,28; 0,91]	0,023
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020								
b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode.								
c: Für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten. Für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								
d: Für die Wirksamkeitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie). Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik								
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
f: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte für die EQ-5D VAS								
g: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set								

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab	Brentuximab Vedotin	Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin
	Patienten mit Ereignis N n (%)	Patienten mit Ereignis N n (%)	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI] p-Wert ^{c,h}
h: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) i: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; mit B-Symptomen zu Studienbeginn j: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; ohne B-Symptomen zu Studienbeginn k: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat l: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und ausschließlich der Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT m: 1,003 n: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und ausschließlich der Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT. Die Komplette Remission schließt Patienten mit einem kompletten Ansprechen ein o: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat; mit B-Symptomen zu Studienbeginn p: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; SZT: Stammzelltransplantation			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit rrcHL

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, in Bezug auf die Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in den Symptomskalen Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,41; 0,81]; $p = 0,002$), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,35; 0,74]; $p < 0,001$), sowie Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,52]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bei der Visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,93]; $p = 0,020$) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,41; 0,90]; $p = 0,013$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Fazit

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rrcHL kann von einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes ausgegangen werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Deren Kontrolle hat unmittelbare Bedeutung für die Patienten und deren Alltagsbewältigung. Für erwachsene Patienten mit rrcHL zeigt sich unter Pembrolizumab langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung schwerwiegender Symptome im Vergleich zu Brentuximab Vedotin. Es kann von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Brentuximab Vedotin ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (Patientenberichtete Endpunkte) anhand der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (Patientenberichtete Endpunkte) ergibt sich somit für erwachsene Patienten mit rrcHL ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte

B-Symptomatik

Für den Endpunkt Rückgangsrate der B-Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,27 [1,05; 1,52]; $p = 0,013$) zugunsten von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin festgestellt werden.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 24,2 Monaten und bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten haben, bei 9,5 Monaten. Dieses Ergebnis wird durch die ergänzende Analyse anhand des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt.

Rate an SZT als Folgetherapie

Für den Endpunkt Rate an Stammzelltransplantationen (SZT) als Folgetherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,69; 1,37]; $p = 0,864$) zwischen Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin. Der Anteil der Patienten mit einer SZT als Folgetherapie ist in beiden Studienarmen vergleichbar (28,5 % im Interventionsarm; 29,4 % im Kontrollarm).

Die hohen Raten an SZT als Folgetherapie und die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Therapiearmen sprechen trotzdem für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten. Den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen in der Regel nur noch palliative Therapien zur Verfügung. Das erneute bzw. wieder in Frage kommen für eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie ist in dem vorliegenden Setting die einzige Therapieoption mit Chance auf Heilung für den Patienten und somit in jedem Fall patientenrelevant. Demnach haben 30 % der Patienten nach der Behandlung mit Pembrolizumab unabhängig von der Therapiesituation die Möglichkeit auf eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie.

Objektive Ansprechrates und Komplette Remission

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrates zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (RR [95 %-KI]: 1,21 [1,00¹; 1,45]; p = 0,046) zugunsten von Pembrolizumab. Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen bzw. kompletter Remission lag im Interventionsarm bei 65,6 % bzw. 24,5 % und im Kontrollarm bei 54,2 % bzw. 24,2 %. Für den Endpunkt Komplette Remission zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,68; 1,50]; p = 0,961) zwischen Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin. Für den Endpunkt Komplette Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn zeigt sich ein numerischer Vorteil für Pembrolizumab (7 Patienten, 16,3 %) im Vergleich zu Brentuximab Vedotin (5 Patienten, 13,9 %), der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Die hohen Raten des objektiven Ansprechens und der kompletten Remission sprechen gleichwohl für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten. Das objektive Ansprechen der Patienten auf die palliative Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Voraussetzung für eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie. Darüber hinaus ist ein progressionsfreier Verlauf ebenfalls Voraussetzung für eine potenziell kurative SZT. Auch hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens zeigen sich Vorteile für Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin, welche für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für Pembrolizumab sprechen.

Fazit

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rrcHL kann von einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Linderung der B-Symptomatik stellt für davon betroffene Patienten mit rrcHL einen deutlichen therapielevanten Nutzen dar. Darüber hinaus bedeutet insbesondere die Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für die Patienten einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen. Dies hat speziell in der Therapiesituation von Patienten mit rrcHL, die keine SZT als Folgetherapie bekommen können, einen hohen Stellenwert. Im Gegensatz hierzu ist der Übergang eines Patienten in ein kuratives Setting, sofern möglich, anzustreben. Die hohen Raten an SZT als Folgetherapie und die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Therapiearmen

¹ 1,003

sprechen somit für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten. Den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen in der Regel nur noch palliative Therapien zur Verfügung. Das erneute bzw. wieder in Frage kommen für eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie ist in dem vorliegenden Setting die einzige Therapieoption mit Chance auf Heilung für den Patienten und somit in jedem Fall patientenrelevant. Dies wird durch die hohen Raten des objektiven Ansprechens und der kompletten Remission unterstützt, welche gleichwohl für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten sprechen. Das objektive Ansprechen der Patienten auf die palliative Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Voraussetzung für eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (Nicht patientenberichtete Endpunkte) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (Nicht patientenberichtete Endpunkte) ergibt sich somit für erwachsene Patienten mit rrcHL ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal erheblich)** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 beim Globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,34; 0,72]; $p < 0,001$) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,32; 0,71]; $p < 0,001$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,37; 0,74]; $p < 0,001$), Emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,30; 0,66]; $p < 0,001$) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,35; 0,76]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In der Funktionsskala Kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Diese Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt eine bisher nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, da die Bewältigung der Arbeit, des Alltags und der Freizeitaktivitäten, sowie eine geringere allgemeine psychische Belastung für den Patienten direkt wahrnehmbar ist und somit zum Wohlbefinden des Patienten beiträgt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus ist als niedrig zu bewerten. Für erwachsenen Patienten mit rrcHL ergibt sich somit für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Nebenwirkungen

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den schweren unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,92]; $p = 0,014$) und bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,28; 0,91]; $p = 0,023$) zugunsten von Pembrolizumab. Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Gesamtschau ergibt sich ein vorteilhaftes Bild von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin bezüglich der Nebenwirkungen. Dies lässt sich insbesondere an den signifikanten Unterschieden in den Endpunkten Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zugunsten von Pembrolizumab festmachen. Besonders erstere sind für den Patienten spürbar und schwer einschränkend, insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bereits eine Neuropathie, welche in der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“ angeordnet ist, mit CTCAE-Grad 1-2 den Patienten maßgeblich und schwer belastet.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 204 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein, und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen gegenüber Brentuximab Vedotin. Für erwachsene Patienten mit rrcHL ergibt sich somit für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Fazit für erwachsene Patienten mit rrcHL

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 204 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel. Eine Behandlung mit Pembrolizumab führt zur Verringerung schwerwiegender Symptome bei sehr guter Verträglichkeit. Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab können insbesondere hinsichtlich der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt werden. Hier zeigt sich eine große Verbesserung für Patienten in der Krankheitssymptomatik und im Gesundheitszustand, wobei speziell der Vorteil zugunsten von Pembrolizumab hinsichtlich der B-Symptomatik als

führendem Leitsymptom im vorliegenden Anwendungsgebiet anzuführen ist. Darüber hinaus konnte zudem eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie erreicht werden, was für die Patienten einen großen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen bedeutet. Dies hat speziell in der Therapiesituation von Patienten mit rrcHL, die keine SZT als Folgetherapie bekommen können, einen hohen Stellenwert. Der Vorteil beim objektiven Ansprechen und die hohe Rate an SZT als einzige Möglichkeit einer kurativen Folgetherapie zeigen, dass Pembrolizumab dem Therapiestandard Brentuximab Vedotin bei diesen Kriterien nicht unterlegen ist. Insgesamt ergeben sich Vorteile in der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei deutlich besserer Verträglichkeit.

Mit Pembrolizumab ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser seltenen und unbehandelt lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar. Insbesondere bei Patienten nach Versagen einer auto-SZT oder bei Patienten, für welche eine auto-SZT nicht in Frage kommt, sind die Therapiemöglichkeiten trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen bisher sehr eingeschränkt. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber der *zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes* bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 VerfO des G-BA.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für pädiatrische Patienten mit rrcHL

Bei der pädiatrischen Studie KEYNOTE 051 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Zulassungsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL, nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. Die Studie KEYNOTE 051 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population: Pädiatrische Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Neben Patienten mit rrcHL wurden auch weitere Indikationen (fortgeschrittenes Melanom; Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1] positive fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder andere Lymphome; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität [Microsatellite Instability – High, MSI-H]) eingeschlossen, welche jedoch nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen und somit nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind. Die Phase I untersuchte neben der Sicherheit und Verträglichkeit die in der Phase II anzuwendende Dosis von Pembrolizumab (Dosisfindungsstudie mit Dosisbestätigung, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik). Die Anfangsdosis von Pembrolizumab betrug 2 mg/kg alle drei Wochen (Q3W) und erwies sich als sicher und gut verträglich, die pharmakokinetischen Ziele wurden erreicht. Daher wurde das Dosierungsschema in Phase I/II nicht geändert und stellt die empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten dar. Primäres Ziel der Phase II für die rrcHL-Kohorte war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab sowie der Wirksamkeit gemessen anhand der Objektiven Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007. Neben der Wirksamkeit gemessen anhand des Progressionsfreien Überlebens, der ORR sowie der Dauer des Ansprechens (BICR sowie durch den Prüfarzt, gemäß IWG-Kriterien 2007) war das Gesamtüberleben ein weiterer sekundärer Endpunkt.

Die Studie KEYNOTE 051 stellt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen niedrigen Inzidenzraten die bestverfügbare Evidenz für pädiatrische Patienten im Anwendungsgebiet dar. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL wird mit der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204 begründet. Die Studie KEYNOTE 051 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Die herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant und geeignet, um die Wirksamkeit und Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 204 von erwachsenen Patienten mit rrcHL auf die pädiatrische Population mit rrcHL zu übertragen. Somit ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab für alle Endpunkte, für die Ergebnisse in beiden Studien vorliegen, möglich (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Präzisierung des Anwendungsgebietes zu pädiatrischen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens **zwei** vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Demnach sind

Patienten nach **einer** vorangegangenen Therapie zwar in der Studie KEYNOTE 051 enthalten, aber nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Dieses Patientenkollektiv entspricht lediglich 13,6 % der Patienten (drei der 22 Patienten) in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 051. Somit sind über 80 % der in die Studie KEYNOTE 051 eingeschlossenen Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst und erfüllen das Kriterium bezüglich der Population gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0. Auch erfolgte die Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels in der Studie KEYNOTE 051 zulassungskonform. Zusammenfassend kann die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden (siehe auch Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation).

Die Rekrutierung für die pädiatrischen Patienten mit rrcHL der Studie KEYNOTE 051 ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 10. Januar 2020 wurden 22 Patienten in die rrcHL-Kohorte eingeschlossen. Aufgrund der Rekrutierung weiterer Patienten und aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird der aktuelle Datenschnitt vom 10. Januar 2020 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Hauptergebnisse des früheren Datenschnitts vom 3. September 2018 (N = 18) werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Weitere Informationen hinsichtlich der Datenschnitte der KEYNOTE 051 finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

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

Tabelle 4-4: Übersicht über die neben dem Evidenztransfer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 051

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]
Mortalität			
Gesamtüberleben ^e	22 ^f	1 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]
Morbidität			
B-Symptomatik			
Rückgang der B-Symptomatik	2 ^g	2 (100,0)	n.c.
Erstmaliges Auftreten von B-Symptomen	20 ^h	1 (5,0)	n.c.
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod			
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	22 ^f	15 (68,2)	20,2 [9,9; 30,9]
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI] ⁱ
Rate an SZT als Folgetherapie			
Rate an SZT als Folgetherapie	22 ^f	7 (31,82)	[13,86; 54,87]
Objektive Ansprechrates und Komplett Remission			
Objektive Ansprechrates ^j	22 ^f	12 (54,55)	[32,21; 75,61]
Komplette Remission ^j	22 ^f	1 (4,55)	[0,12; 22,84]
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	22 ^f	21 (95,5)	0,1 [0,1; 0,6]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	22 ^f	4 (18,2)	Nicht erreicht [66,7; -]
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	22 ^f	21 (95,5)	0,1 [0,1; 0,6]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	22 ^f	6 (27,3)	Nicht erreicht [30,1; -]
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	22 ^f	1 (4,5)	Nicht erreicht [66,7; -]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen. e: Die Endpunktkategorie Mortalität wird für die Studie KEYNOTE 051 ergänzend dargestellt und kann nicht für den Evidenztransfer herangezogen werden. Ungeachtet dessen stützt dieses positive Ergebnis den Evidenztransfer hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit f: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population g: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population mit B-Symptomen zu Studienbeginn h: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population ohne B-Symptomen zu Studienbeginn i: Basierend auf der Methode des exakten Binomial-Konfidenzintervalls j: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm;mg: Milligramm, n.c.: not calculated (nicht berechnet); rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation.			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für pädiatrische Patienten mit rrcHL

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, wird mit der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204 begründet.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051 für pädiatrische Patienten mit rrcHL für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dargestellt:

Gesamtüberleben (Mortalität)

In der Studie KEYNOTE 051 ist im Studienverlauf ein Patient von insgesamt 22 Patienten verstorben. Die Überlebensrate zu Monat 6 wie auch zu Monat 12 beträgt 100 %. Die Überlebensrate zu Monat 18, bzw. zu Monat 24 beträgt 94,74 % (95 %-KI: [68,12; 99,24]).

Da für die Endpunktkategorie Mortalität zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vorliegen, wird diese nur für die Studie KEYNOTE 051 ergänzend dargestellt, kann aber nicht für den Evidenztransfer herangezogen werden. Ungeachtet dessen stützt dieses positive Ergebnis den Evidenztransfer hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit.

B-Symptomatik (Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte)

Für den Rückgang der B-Symptomatik zeigt sich bei allen Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn (N = 2) ein Rückgang der B-Symptome im Studienverlauf. Im Hinblick auf das erstmalige Auftreten von B-Symptomen kam es in der Studie KEYNOTE 051 zum Datenschnitt vom 10. Januar 2020 bei einem von insgesamt 20 Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn (5,0 %) zu einem Auftreten von B-Symptomen (Nachtschweiß) im Studienverlauf. Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann somit von einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden.

Für den Endpunkt B-Symptomatik zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Es liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte)

Hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wechselten 15 von 22 Patienten (68,2 %) auf eine Folgetherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei 20,2 Monaten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Es liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.2), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Rate an SZT als Folgetherapie (Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte)

In der Studie KEYNOTE 051 haben 7 von 22 Patienten (31,82 %, 95 %-KI: [13,86; 54,87]) eine SZT als Folgetherapie erhalten. Die hohe Rate an SZT als Folgetherapie spricht für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen in der Regel nur noch palliative Therapien zur Verfügung, wovon die Möglichkeit einer SZT als Folgetherapie eine Ausnahme darstellt und als potenziell kurativer Therapieansatz gewertet werden kann.

Für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Es liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.3), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Objektive Ansprechrates und Komplette Remission (Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte)

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt bei 54,55 %. Bei einem Patienten (4,55 %) kam es zu einem kompletten und bei 11 Patienten (50,00 %) zu einem partiellen Ansprechen.

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204), wobei geringere Abweichungen bei der Anzahl an Patienten mit kompletter Remission als Unsicherheit infolge der Betrachtung geringer Patientenzahlen interpretiert werden. Es liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.4), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Nebenwirkungen

In der Studie KEYNOTE 051 wurde im Studienverlauf für 21 von 22 Patienten (95,5 %) ein unerwünschtes Ereignis, für 4 von 22 Patienten (18,2 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, für 21 von 22 Patienten (95,5 %) ein nicht-schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 1-2), für 6 von 22 Patienten (27,3 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) berichtet und 1 Patient von 22 Patienten (4,5 %) brach die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse ab. In der Gesamtschau ergibt sich ein positives Bild von

Pembrolizumab bezüglich der Nebenwirkungen. Dies lässt sich insbesondere an niedrigen Ereigniszahlen in den Endpunkten Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse festmachen.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 051 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Für den Endpunkt Nebenwirkungen zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). In der Gesamtschau für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen über die einzelnen Endpunkte hinweg vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Evidenztransfer

Der Evidenztransfer erlaubt gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert. Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran. Die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab basiert zum einen auf der pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 und wird zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet. Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

Alle drei Kriterien werden im Folgenden für den Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf pädiatrische Patienten mit rrcHL ausführlich geprüft.

Identischer Wirkmechanismus von Pembrolizumab bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten

Wie in Modul 2 A dargelegt, folgt Pembrolizumab in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet der pädiatrischen Population dem gleichen Wirkmechanismus wie bei Erwachsenen.

Entsprechend wissenschaftlicher Erkenntnisse gibt es keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Vergleichbares Erkrankungsbild für erwachsene und pädiatrische Patienten

Wie in Modul 3 A beschrieben, ist das Erkrankungsbild des rrcHL hinsichtlich Ätiologie sowie Pathogenese, Klassifikation, aber auch hinsichtlich klinischer Symptome sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Übertragbare Wirksamkeit und Sicherheit von erwachsenen auf pädiatrische Patienten

Wie in Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben, sind die klinischen Ergebnisse von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragbar. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051 zeigen für die pädiatrische Population gleichgerichtete Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab, die denen der Erwachsenenpopulation aus Studie KEYNOTE 204 gleichwertig sind. Die vergleichbare Wirksamkeit wird anhand der Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (B-Symptomatik, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Rate an SZT als Folgetherapie, Objektive Ansprechrage, Komplette Remission und Progressionsfreies Überleben) deutlich. Das Sicherheitsprofil wird anhand der dargestellten Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen dargelegt und zeigt sich konsistent.

Damit sind alle drei Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten für den Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche erfüllt.

Fazit für pädiatrische Patienten mit rrcHL

Da der Wirkmechanismus bei Kindern und Erwachsenen identisch ist, das Erkrankungsbild vergleichbar ist und die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit ein vergleichbares Bild zeigen, wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204 begründet. Auch die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran. Folglich ist die Evidenz für erwachsene Patienten mit rrcHL auf pädiatrische Patienten mit rrcHL übertragbar. Unter Berücksichtigung der vorgelegten positiven Ergebnisse für pädiatrische und erwachsene Patienten mit rrcHL und dem auf diesen Ergebnissen basierenden Evidenztransfer, sowie des mit der Zulassung durch die Europäische Kommission von der EMA bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profiles ergibt sich in der Gesamtschau gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 4 Verfo des G-BA ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

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 (KEYTRUDA®) als Monotherapie im Vergleich zur zVT bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrCHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um eine Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als „Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt“ (1). Nachfolgend wird diese Patientenpopulation als erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrCHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, bzw. als erwachsene und pädiatrische Patienten mit rrCHL in der Kurzversion benannt.

Innerhalb der Indikation rrcHL ist Pembrolizumab bereits seit dem 2. Mai 2017 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, zugelassen. Dieses Anwendungsgebiet wurde bereits mit Beschluss vom 17. November 2017 ohne Befristung bewertet (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-288) (3). Das vorliegende Anwendungsgebiet A umfasst somit zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (Erwachsene Patienten mit rrcHL).
- Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (Pädiatrische Patienten mit rrcHL).

Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rrcHL beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 2 mg/kg Körpergewicht (KG) (maximal 200 mg) alle 3 Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Erwachsene und pädiatrische 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 Beratungsanforderung 2020-B-068 die zVT zur Behandlung erwachsener Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, als eine *Therapie nach Maßgabe des Arztes* fest. Patienten sollen nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden. Im Einzelnen umfasst dies die Wirkstoffe Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid und Etoposid sowie die Strahlentherapie (4).

MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT und wählt Brentuximab Vedotin für die Patientenpopulation erwachsener Patienten mit rrcHL als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A). 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).

Für pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, legt der G-BA eine *patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, des Risikos, der Art und des Ansprechens auf die bisherige Therapie und der Toxizität der*

Therapie fest. MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT und wählt für die vom Anwendungsgebiet umfassten pädiatrischen Patienten mit rrcHL in späteren Therapielinien eine patientenindividuelle Therapie als zVT. Aus Sicht von MSD ist Brentuximab Vedotin als Monotherapie in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption für pädiatrische Patienten mit rrcHL in späteren Therapielinien (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A).

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3.3). 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 Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (5). 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“ (2).

Studientypen

Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten, wie den pädiatrischen Patienten, unterliegt das Studiendesign einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung innerhalb der pädiatrischen Population werden daher auch Studien niedrigerer Evidenzstufen herangezogen, sofern keine RCT identifiziert werden können. Die EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 sieht vor „weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“ (6). Daher ist es das Ziel bei neuen, bzw. erweiterten Anwendungsgebieten auf vorhandene Evidenz, wie z. B. Studien bei Erwachsenen, zurückzugreifen und wenn möglich einen Evidenztransfer vorzunehmen.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL wird, sofern keine RCT identifiziert werden kann, ein **Evidenztransfer** in Betracht gezogen, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (6, 7). Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (8). Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen hinsichtlich folgender drei Kriterien (7):

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild

3. Wirksamkeit und Sicherheit

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird nach Studien mit Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrCHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, gesucht. Um die in Abschnitt 4.2.1 benannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl an klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert und in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 abgebildet.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet A umfasst zwei bewertungsrelevante *Patientenpopulationen*, welche beide in die Suche eingeschlossen werden:

- Erwachsene Patienten mit rrCHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (Erwachsene Patienten mit rrCHL).
- Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrCHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (Pädiatrische Patienten mit rrCHL).

Die *Prüfintervention* ist eine Monotherapie mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®), welche gemäß den Angaben der Fachinformation für erwachsene Patienten mit rrCHL

zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet wird. Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL beträgt die empfohlene Dosis 2 mg/kg KG (maximal 200 mg) alle 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-068 die *Vergleichsintervention* zur Behandlung erwachsener Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, als eine Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. Patienten sollen nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden. Im Einzelnen umfasst dies die Wirkstoffe Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid und Etoposid sowie die Strahlentherapie (4). MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT und wählt Brentuximab Vedotin als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A).

Für pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, des Risikos, der Art und des Ansprechens auf die bisherige Therapie und der Toxizität der Therapie fest (4).

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

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

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

Bezüglich des *Publikationstyps* werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. ^a	Nicht E1
E2 Prüfintervention	- Erwachsene Patienten mit rrcHL: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (1) - Pädiatrische Patienten mit rrcHL: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 2 mg/kg KG (maximal 200 mg) i. v. alle drei Wochen als 30-minütige Infusion (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	- Erwachsene Patienten mit rrcHL: eine Therapie nach Maßgabe des Arztes (Brentuximab Vedotin, Vinblastin, Vinorelbin, Gemcitabin, Bendamustin, Lenalidomid, Etoposid, Strahlentherapie) - Pädiatrische Patienten mit rrcHL: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, des Risikos, der Art und des Ansprechens auf die bisherige Therapie und der Toxizität der Therapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
a: Patienten im bereits bewerteten Anwendungsgebiet des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2017-06-01-D-288 sind nicht Gegenstand des hier vorliegenden Verfahrens. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das neu hinzugekommene Anwendungsgebiet gemäß der Indikationserweiterung von Pembrolizumab maßgeblich (3, 4). b: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden, wird ausgeschlossen. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten, wie den pädiatrischen

Patienten, unterliegt das Studiendesign einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zu der oben genannten Recherche nach *pädiatrischen Studien jeglichen Studientyps ohne Einschränkung der Vergleichstherapie* gesucht, um Evidenz der höchstmöglichen Evidenzstufe zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-6.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion nicht randomisierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 2 mg/kg KG (maximal 200 mg) i. v. alle drei Wochen als 30-minütige Infusion (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Nicht randomisierte kontrollierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien)	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
a: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden, wird ausgeschlossen. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

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 Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

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 (9). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

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

Suche nach weiteren Untersuchungen 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 und Intervention aufgebaut. Die Suchstrategie wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Während des Screening-Prozesses erfolgt die Selektion nach Studientyp. Es werden nicht-RCT berücksichtigt (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien). Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt Anhang 4-A4 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](http://www.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/arzneimittel-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-CTR
- 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 Anhang 4-B im Unterabschnitt Anhang 4-B1 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.

Suche nach weiteren Untersuchungen 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-CTR
- 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 Anhang 4-B im Anhang 4-B4 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 –ergebnissen². 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.

² 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

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 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/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach 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/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

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 Anhang 4-C in den Unterabschnitten Anhang 4-C1 und Anhang 4-C4 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 Anhang 4-D in den Unterabschnitten Anhang 4-D1 und Anhang 4-D4 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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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 RCT werden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) bzw. für nicht randomisierte Interventionsstudien mithilfe des TREND-Statements (Item 1 bis 13) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT- bzw. TREND-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 Gesundheitszustandes, 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.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.3.2.3). Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen. Für die Studie KEYNOTE 051 wird die Endpunktkategorie Mortalität ergänzend dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

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 Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (2, 5). 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“ (2).

Die folgende Tabelle 4-7 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 4-7: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	• <u>Gesamtüberleben</u> (ergänzend)^a
Morbidität	• <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u>^b – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^c – EQ-5D VAS • <u>B-Symptomatik</u> • <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u> • <u>Rate an SZT als Folgetherapie</u> • <u>Objektive Ansprechrate und Komplette Remission</u> • <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte</u>^d – Progressionsfreies Überleben^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>^b – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
Nebenwirkungen	• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^d – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)</u>^d – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (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)</u>^d – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

a: Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen. Für die Studie KEYNOTE 051 wird die Endpunktkategorie Mortalität ergänzend dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

b: Die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie KEYNOTE 051 nicht erhoben. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Studie KEYNOTE 204.

c: 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 (10). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Endpunktkategorien	Endpunkte
d: Diese Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. e: In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet. AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Terms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; SOC: Systemorganklasse; SZT: Stammzelltransplantation; VAS: Visuelle Analogskala	

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie unbestritten als patienten-relevanter Endpunkt (11). Insbesondere da unbehandelte Patienten häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben. Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (2, 5).

Morbidität

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 (12). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (13) und EQ-5D VAS (14).

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 (13, 15-17). Er 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 neun Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Auf die Darstellung der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten wird verzichtet.

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 (18). Auch in früheren Studien und dazugehörigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation HL wurde dieser Fragebogen und die Veränderung um mindestens 10 Punkte berücksichtigt und herangezogen (19).

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

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 (20). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (20, 21). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (22). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (22). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (21, 23-25).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthapie, 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 (26). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein, bzw. Übelkeit und Erbrechen führen (27). 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 (28). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (27).

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 (29). 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 (29). 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 (30, 31).

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 heraus 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 (32). 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 (33). Schätzungen zufolge leiden 30 bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (34, 35).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhoe (36). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (37, 38). 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 (37).

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 (39). Dieser wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (19) und akzeptiert (40, 41). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System

und der VAS. Das deskriptive System besteht aus 5 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 (42). 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 (43). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse der EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

B-Symptomatik

Neben der Darstellung der Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS erfolgt eine Auswertung der B-Symptomatik. Bei ca. 40 % der HL-Patienten treten sogenannte B-Symptome auf. Diese sind für die Definition der Krankheitsstadien relevant. Zu den B-Symptomen beim rrcHL gehören Fieber über 38°C, Nachtschweiß (mit erforderlichem Wäschewechsel) und Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten (44). Das Auftreten von B-Symptomen wird als prognostisch ungünstig gewertet und muss folglich bei der Therapiewahl berücksichtigt werden. B-Symptome sind für den Patienten durch die schwere Symptomatik deutlich spürbar, dadurch belastend und sind daher auch als patientenrelevant zu betrachten. Dies wurde in früheren Verfahren vom G-BA bestätigt (45, 46). Es wird sowohl die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (für Patienten, die zu Studienbeginn keine B-Symptome aufwiesen) als auch die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik (für Patienten, die zu Studienbeginn B-Symptome aufwiesen) als relevant erachtet und berichtet.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Eine Folgetherapie wird dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert oder die Therapie versagt hat. Im Falle des rrcHL ist die Krankheitsprogression der entscheidende Auslöser für den Einsatz einer Folgetherapie. Hiervon ausgenommen sind demnach Patienten, die im Anschluss an eine Therapie eine konditionierende Chemotherapie/Hochdosischemotherapie (HDCT) und eine nachfolgende, potenziell kurative auto-SZT oder allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT), bzw. eine Erhaltungstherapie bekommen. Diese Patienten weisen in der Regel ein partielles oder komplettes Ansprechen auf. Der Übergang in ein potenziell kuratives Setting wird somit aufgrund ausbleibenden Progresses nicht als Folgetherapie gewertet.

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) ist ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Je später eine Folgetherapie notwendig wird, desto eher zeigen sich Vorteile hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Im Gegensatz hierzu ist der Übergang eines Patienten in ein kuratives Setting, sofern möglich, anzustreben. Dabei werden der Nutzen und das Risiko einer auto-SZT oder einer allo-SZT vom behandelnden Arzt abgewogen. Für die Analysen werden als erste Folgetherapie alle Therapien berücksichtigt (systemische Therapien und/oder Radiotherapien und/oder SZT), denen eine Krankheitsprogression vorausgeht bzw. im Falle keiner Krankheitsprogression nur die Therapien, die nicht als konditionierende Therapien vor einer SZT gewertet werden. Da eine SZT in der Regel nur ohne vorangegangenen Progress durchgeführt wird, ist nicht von einem Eingang in die Analyse auszugehen. Neben der primären Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

Rate an SZT als Folgetherapie

In der Indikation rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, stehen den Patienten in der Regel nur noch palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Ausnahme stellt die Möglichkeit einer SZT als Folgetherapie dar. Die Durchführung einer auto-SZT oder auch einer allo-SZT wird, sofern möglich, als potenziell kurativer Therapieansatz gewertet und zielt auf die Heilung der Patienten ab. Die Möglichkeit erstmalig oder erneut eine potenziell kurative Therapie zu erhalten, ist für Patienten mit rrcHL überaus patientenrelevant. Eine SZT als Folgetherapie bietet den Patienten eine relevante neue Perspektive und eine Chance auf Heilung. Hierbei stellt insbesondere die auto-SZT als Therapieoption für Patienten, die zunächst nicht für eine SZT in Frage kamen, eine wertvolle Therapieoption dar (47).

Objektive Ansprechrates und Komplett Remission

Durch die ORR wird das beste Ansprechen auf eine medikamentöse Tumorthherapie erhoben, welches sowohl partielles als auch komplettes Ansprechen umfasst. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die psychologische Komponente hervorzuheben, da ein Therapieansprechen von Patienten positiv erlebt wird. Weiterhin ist ein partielles oder komplettes Ansprechen ein relevanter Parameter hinsichtlich der Therapieentscheidung und die Grundvoraussetzung dafür, dass ein Patient eine SZT erhalten und somit potenziell in ein kuratives Setting übergehen kann. Auch bei anderen hämato-onkologischen Fragestellungen erachtet der G-BA die Ansprech- und Rezidivrate als relevante Endpunkte (48). Aufgrund dessen wird die objektive Ansprechrates als klinisch wichtiger Parameter gewertet, welcher ergänzend dargestellt wird.

Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme der Krankheitssymptomatik ist patientenrelevant und wurde bereits vom G-BA dementsprechend in die Nutzenbewertung früherer Verfahren einbezogen (49-51). Für die Beurteilung einer kompletten Remission gemäß IWG-Kriterien 2007 (52) ist das Abklingen aller krankheitsbedingter Symptome die Voraussetzung. Demnach sind für diesen Endpunkt insbesondere die Patienten zu betrachten, die vor Studienbeginn eine krankheitsbedingte Symptomatik wie die B-Symptomatik aufweisen.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Das Progressionsfreie Überleben wird von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat

in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (11, 12, 53). Auch der G-BA erachtet bei anderen hämato-onkologischen Fragestellungen neben der Ansprech- und Rezidivrate das Progressionsfreie Überleben als relevanten Endpunkt (48). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Progressionsfreie Überleben als ergänzender Morbiditätsendpunkt 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 (12). 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 (13).

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 Gesundheitszustandes sowie der Lebensqualität wider. Die Skala trägt zu einer differenzierten und multidimensionalen Erfassung der Lebensqualität und wichtiger patientenrelevanter Informationen bei, die sich im globalen Gesundheitsstatus widerspiegeln.

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, Erschöpfung, 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 (54).

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 (55). 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 (31).

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 (56). 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 (57), die Krebspatienten in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (31).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (58). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (31, 59). Diese Dysfunktionen stehen im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (60). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (61).

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 (31). In der Folge wird der Patient in seinen Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Diese umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC, bzw. PT (kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-8 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

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 ausschließlich der Endpunkte der B-Symptomatik für die Studie KEYNOTE 204 herangezogen.

All-Subjects-as-Treated (ASaT)

Die ASaT-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 ASaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen und der Endpunkte B-Symptomatik der Studie KEYNOTE 204, sowie für alle Endpunkte der einarmigen Studie KEYNOTE 051 herangezogen. Die Auswertungen der Endpunkte B-Symptomatik erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population, da die Bestimmung

der B-Symptomatik gemäß Charakteristika zu Studienbeginn auf dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation basiert.

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 der Studie KEYNOTE 204 herangezogen (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Eine detaillierte Übersicht zu den vorliegenden und präsentierten Datenschnitten findet sich für die Studie KEYNOTE 204 in Tabelle 4-19 bzw. in Tabelle 4-140 für die Studie KEYNOTE 051.

Auswertungsmethoden

Für RCT werden Auswertungen 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. Für einarmige Studien ist keine Testung möglich, daher erfolgt die Darstellung der Ergebnisse ohne Berechnung von Effektschätzern ebenfalls abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts entsprechend der RCT. 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.

Dichotome Endpunkte

Die Endpunkte Rückgangsrate der B-Symptomatik, Rate an SZT als Folgetherapie, Objektive Ansprechraten und Komplette Remission werden mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten, der Kompletten Remissionen bzw. der Rückgangsraten der B-Symptomatik zwischen den Behandlungsarmen wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio anstatt des RR angegeben. Zusätzlich wird für die Endpunkte Objektive Ansprechraten und Komplette Remission die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI für RCT gezeigt, die mithilfe der Miettinen- und Nurminen-Methode ausgewertet wird (62). Für einarmige Studien wird für die Berechnung des 95 %-KI die exakte Methode nach Clopper-Pearson angegeben (63).

Die Analysen für die Studie KEYNOTE 204 werden stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (Ja vs. Nein) und nach Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv $\geq$ 12 Monate nach Erstlinientherapie).

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität (ergänzend), Morbidität (Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen, Zeit bis zur ersten Folgetherapie [oder Tod], Progressionsfreies Überleben), Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet.

Die Bestimmung des HR für die Studie KEYNOTE 204 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, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (Ja vs. Nein) und nach Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv $\geq$ 12 Monate nach Erstlinientherapie) – die Behandlung wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit sowie für die Überlebensraten in der Studie KEYNOTE 204 und in der Studie KEYNOTE 051 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 4-8 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 4-8: 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) und Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (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) und 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 > 0 % der Patienten in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird supportiv zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser adjustierte p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR)-Methodik (64) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR)-Methodik (65) 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.

Auswertung über den Studienverlauf

Für die Auswertung über den Studienverlauf 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 (inklusive 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 Heterogenitätsschätzung⁶ 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.

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 verwendet⁷ 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^{8, 6} 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).

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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 für die jeweilig relevante Patientenpopulation 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.

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 204 werden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, sowie Objektive Ansprechraten und Komplette Remission durchgeführt. Während die Hauptanalyse des Endpunkts Progressionsfreies Überleben auf der im Protokoll spezifizierten primären Analyse basiert, welche die Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto- bzw. allo-SZT mit einbezieht, werden ergänzend zwei weitere Analysen dargestellt. Zum einen wird die sekundäre Analyse des Endpunkts Progressionsfreies Überleben dargestellt, welche die Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto- bzw. allo-SZT nicht miteinschließt. Zum anderen wird für diesen Endpunkt die Bewertung anhand der Lugano-Kriterien dargestellt (66). Für die Endpunkte Objektive Ansprechraten sowie Komplette Remission wird neben der Bewertung anhand IWG-Kriterien 2007 (52) auch die Bewertung anhand der Lugano-Kriterien (66) ergänzend dargestellt.

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 4.3.1.3.2).

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

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 Progressionsfreies Überleben 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 statistisch signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC bzw. PT bei Betrachtung der Gesamtpopulation vorliegt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt und Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2):
[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 und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):
[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. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

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 (2). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4-1).

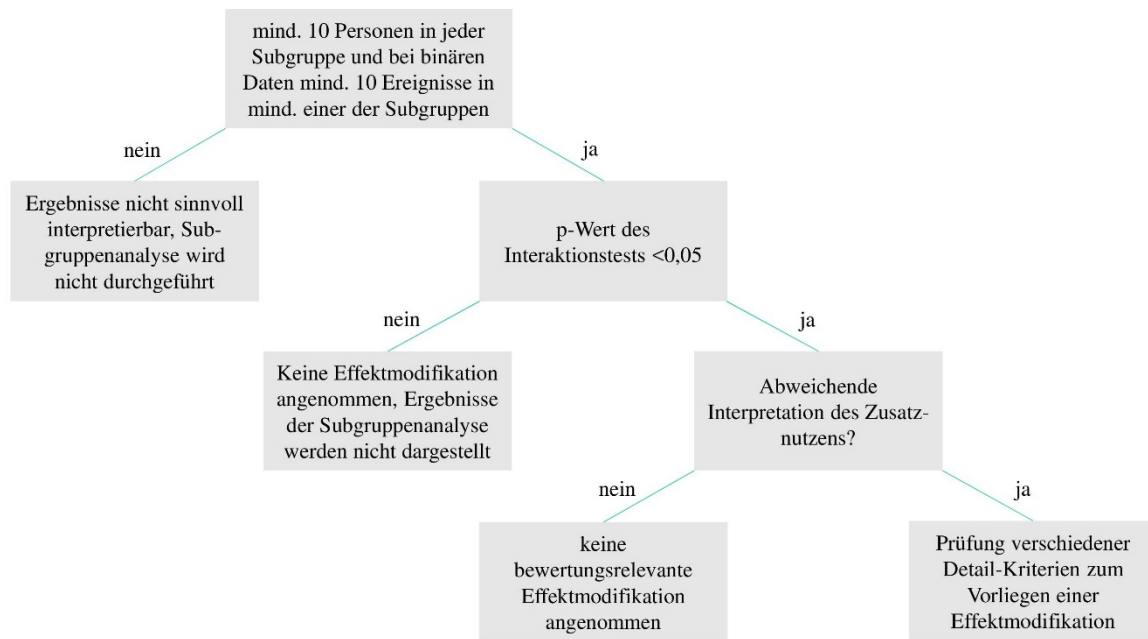


Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, 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 die folgenden Kriterien erfüllt sind (2) – sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

Tabelle 4-9: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0

	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^a	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N1	n1	N2	n2
Kategorie 2	N3	n3	N4	n4
a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 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 bei binären und TTE-Endpunkten 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 *Behandlung*Subgruppe* erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood Ratio Tests. Im besonderen Fällen (sehr wenige Ereignisse) wird ein unstratifiziertes Modell verwendet, um die Konvergenz der statistischen Modelle zu gewährleisten.

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 Gesamtstudie 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 Gesamtstudienpopulation 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 (67, 68):

- 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 (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere
(Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs. 1)
- Region (EU vs. Ex-EU)

dargestellt, welche auch gemäß Protokoll präspezifiziert sind.

Folgende Subgruppen von besonderem Interesse werden für die Endpunkte zur Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen zusätzlich dargestellt:

- Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)
- Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹)
- Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)

Neben den Subgruppen entsprechend der VerfO des G-BA sind insbesondere der Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie und die vorangegangene Therapie wichtige prognostische Faktoren für den weiteren Krankheitsverlauf im Rezidiv. Aufgrund der Präzisierung des Anwendungsgebietes wird zudem die Subgruppe Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien) dargestellt (siehe hierzu auch den Abschnitt zur Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation).

⁹ Auto-SZT war keine Behandlungsoption

¹⁰ Auto-SZT-Versagen

Zusätzlich werden für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Vorangegangene auto-SZT (Ja vs. Nein)
- Vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin (Ja vs. Nein)
- Alter (< 65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs. $\geq$ 75 Jahre)

Die hier genannten Subgruppenanalysen werden im Abschnitt 4.3.1.3.2 für RCT für die Studie KEYNOTE 204 dargestellt. Es werden keine Subgruppenanalysen im Abschnitt 4.3.2.3.3.4 für weitere Untersuchungen für die Studie KEYNOTE 051 gezeigt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² 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)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ 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 ist¹⁵.

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^{16, 17, 18}.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

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.*
- *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 der zVT bei Erwachsenen identifiziert wurde, welche ebenso für den Evidenztransfer auf pädiatrische Patienten herangezogen wird, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen und auf die Beschreibung verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.2 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 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 204	Ja	Ja	Laufend	<u>Geschätzte Dauer:</u> 40 Monate <u>Datenschnitte^a:</u> 1. Datenschnitt 16.10.2018 ^b 2. Datenschnitt 16.01.2020	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen <u>Kontrollarm:</u> Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen
a: Bei den hier aufgelisteten Datenschnitten handelt es sich um bereits durchgeführte Datenschnitte. Weitere Informationen zu Datenschnitten finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1. b: Der Datenschnitt (Interimsanalyse 1) wurde lediglich von einem externen Datenmonitoring-Komitee mit der Empfehlung, die Studie wie geplant fortzuführen, überprüft. Der Sponsor blieb für diesen Datenschnitt verblindet. i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm					

Neben der Studie KEYNOTE 204 als RCT wurden im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens zwei weitere, nicht randomisierte kontrollierte Studien an die Zulassungsbehörde übermittelt: KEYNOTE 051 und KEYNOTE 087. Die Studienunterlagen der einzelnen Studien sind in Modul 5 abgelegt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 4-10 ist der 4. Januar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

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. Januar 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 109 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 22) wurden die verbleibenden 87 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 86 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet. Die verbleibende Publikation erfüllte die Einschlusskriterien nicht (Abbildung 4-2).

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

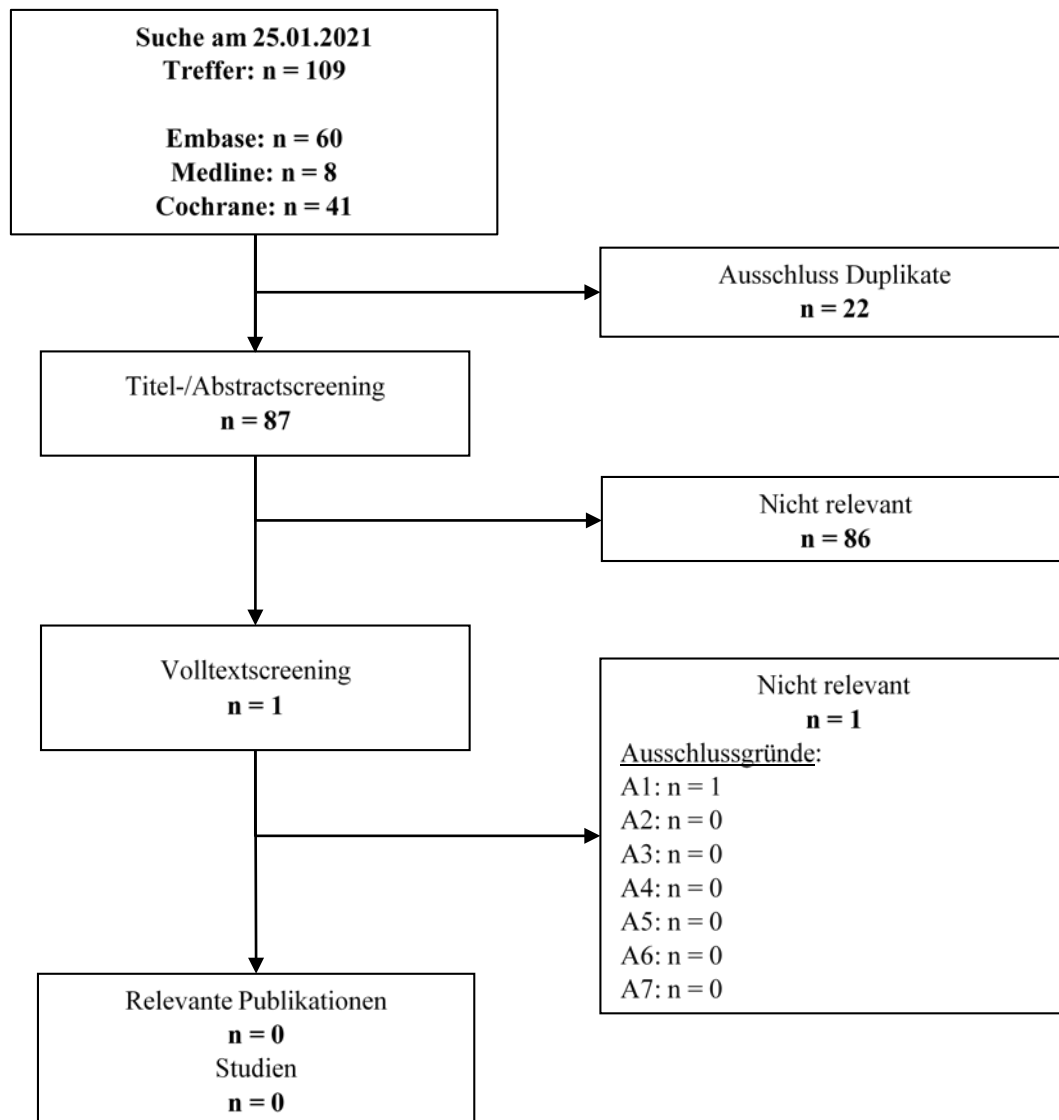


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-10) 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 27 Januar 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 4-5) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-12). Über das Suchportal der EMA sowie der AMIS- bzw. AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 28. Januar 2021 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-12: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 204	ClinicalTrials.gov: NCT02684292 (69), EU-CTR: 2015-005053-12 (70), ICTRP: NCT02684292 (71)	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 4-12 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 4-12 ist der 27./28. Januar 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 Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) 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.

Für die in der Studienregistersuche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 204 erfolgte am 28. Januar 2021 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 204
- 3475-204

- MK-3475-204
- NCT02684292 (NCT-Nummer)
- 2015-005053-12 (EudraCT-Nummer)
- 163337 (Registry Identifier JAPIC-CTI)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2016-08-01-D-253
- 2017-01-01-D-267
- 2017-09-15-D-311
- 2018-01-15-D-340
- 2018-09-15-D-375
- 2019-01-01-D-424
- 2019-04-01-D-447
- 2019-12-01-D-501
- 2019-12-01-D-502
- 2019-12-01-D-508
- 2020-06-15-D-564

wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 204 (siehe Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: 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 4-13 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 4-13 ist der 28. Januar 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 4-14: 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						
-	-	-	-	-	-	-
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 204	ja	ja	nein	ja (72)	ja (69-71)	ja (73) ^e
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. e: Zum Zeitpunkt der Durchführung der systematischen bibliografischen Literaturrecherche am 25. Januar 2021 war die Publikation zur Interimsanalyse der Studie KEYNOTE 204 von Kuruvilla et al. noch nicht verfügbar und konnte daher nicht identifiziert werden. Der Vollständigkeit halber wird diese Publikation hier ergänzend dargestellt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss						

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 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 204	Randomisiert, aktiv kontrolliert, Phase III, offen, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit rrcHL, für welche eine SZT nicht in Frage kommt ^a	Pembrolizumab (N ^b = 151) Brentuximab Vedotin (N ^b = 153)	<u>Screening:</u> Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn <u>Behandlung:</u> Bis zur bestätigten Krankheitsprogression; Auftreten unzumutbarer Toxizität; Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen; Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten; Schwangerschaft; Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab oder Brentuximab Vedotin <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden	<u>123 Studienzentren in 20 Ländern:</u> Australien (4), Brasilien (5), Deutschland (2), Frankreich (12), Hong Kong (1), Italien (5), Israel (4), Japan (21), Kanada (3), Neuseeland (1), Polen (4), Russland (3), Schweden (2), Südafrika (2), Südkorea (3), Tschechien (5), Türkei (4), Ukraine (6), Vereinigtes Königreich (4), Vereinigte Staaten (32)	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben ^d , Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate, Komplette Remission, Nebenwirkungen <u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheits- symptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30), Dauer des Ansprechens

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				unerwünschten Ereignissen	<u>Beginn:</u> 29. Juni 2016	
				<u>Datenschnitte (bereits durchgeführt):</u> 1. Datenschnitt 16.10.2018 (Interimsanalyse 1) ^c 2. Datenschnitt 16.01.2020 (Interimsanalyse 2)	Die Studie ist noch laufend.	
a: Die Studie KEYNOTE 204 umfasst die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population: Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. b: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat c: Der Datenschnitt (Interimsanalyse 1) wurde lediglich von einem externen Datenmonitoring-Komitee mit der Empfehlung, die Studie wie geplant fortzuführen, überprüft. Der Sponsor blieb für diesen Datenschnitt verblindet. d: Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen. Allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; N: Gesamtzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom; VAS: Visuelle Analogskala						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab	Brentuximab Vedotin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
KEYNOTE 204	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. alle 3 Wochen für bis zu 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-15)	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg KG (Maximaldosis 180 mg) als 30-minütige i. v. alle 3 Wochen für bis zu 24 Monate oder bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-15)	<u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleittherapien:</u> • Antineoplastische systemische Chemotherapie (inkl. Bleomycin) oder Biologika • Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF zur Behandlung von Neutropenie erlaubt) • Andere Immuntherapien als Pembrolizumab oder Brentuximab Vedotin • Andere Chemotherapien • Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab oder Brentuximab Vedotin • Strahlentherapie • Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation, während der Studienbehandlung und bis einschließlich 120 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung. • Systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Behandlung von Nebenwirkungen/Toxizität im Fall von Kontrastmitteln oder Transfusionsreaktionen • Potente Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 oder von PGP bei Patienten mit Brentuximab Vedotin
CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; PGP: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie: KEYNOTE 204 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 151	Brentuximab Vedotin N ^b = 153
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	67 (44,4)	63 (41,2)
Männlich	84 (55,6)	90 (58,8)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	41,9 (17,5)	40,8 (17,1)
Median (Q1; Q3)	36,0 (28,0; 53,0)	35,0 (28,0; 50,0)
Min, Max	18,0; 84,0	18,0; 83,0
Alter (Jahre), n (%)		
<65	124 (82,1)	131 (85,6)
≥65	27 (17,9)	22 (14,4)
Alter (Jahre), n (%)		
<65	124 (82,1)	131 (85,6)
65-74	18 (11,9)	16 (10,5)
≥ 75	9 (6,0)	6 (3,9)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	119 (78,8)	115 (75,2)
Andere	23 (15,2)	26 (17,0)
Fehlend	9 (6,0)	12 (7,8)
Region, n (%)		
EU	49 (32,5)	46 (30,1)
Ex-EU	102 (67,5)	107 (69,9)
Region, n (%)		
Europa	49 (32,5)	46 (30,1)
Japan	9 (6,0)	7 (4,6)
Nordamerika	27 (17,9)	30 (19,6)
Rest der Welt	66 (43,7)	70 (45,8)
Histologischer Subtyp, n (%)		
Klassisches Hodgkin-Lymphom - Lymphozytenarmer Typ	3 (2,0)	3 (2,0)
Klassisches Hodgkin-Lymphom - Lymphozytenreicher Typ	1 (0,7)	1 (0,7)
Klassisches Hodgkin-Lymphom - Mischtyp	23 (15,2)	17 (11,1)
Klassisches Hodgkin-Lymphom - Nodulär-sklerosierender Typ	119 (78,8)	127 (83,0)
Fehlend	5 (3,3)	5 (3,3)
Große Lymphknotenpakete (Bulk), n (%)		
Ja	35 (23,2)	25 (16,3)
Nein	116 (76,8)	128 (83,7)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn, n (%)		
Ja	12 (7,9)	5 (3,3)
Nein	139 (92,1)	148 (96,7)
B-Symptome zu Studienbeginn, n (%)		
Ja	43 (28,5)	36 (23,5)
Nein	108 (71,5)	116 (75,8)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,7)

	Studie: KEYNOTE 204 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 151	Brentuximab Vedotin N ^b = 153
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	86 (57,0)	100 (65,4)
1	64 (42,4)	53 (34,6)
2	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie, n (%)		
Primär refraktär	61 (40,4)	62 (40,5)
Rezidiv < 12 Monate	42 (27,8)	42 (27,5)
Rezidiv ≥ 12 Monate	48 (31,8)	49 (32,0)
Refraktär oder rezidivierend nach einer der vorherigen Therapielinien, n (%)		
Ja	149 (98,7)	153 (100,0)
Nein	2 (1,3)	0 (0,0)
Ansprechen auf das erste Therapieregime vor Studienbehandlung, n (%)		
Refraktär	47 (31,1)	40 (26,1)
Rezidiv	97 (64,2)	102 (66,7)
Andere	7 (4,6)	11 (7,2)
Ansprechen auf das letzte Therapieregime vor Studienbehandlung, n (%)		
Refraktär	65 (43,0)	64 (41,8)
Rezidiv	50 (33,1)	61 (39,9)
Andere	36 (23,8)	28 (18,3)
Anzahl der vorherigen Therapielinien		
Mittelwert (SD)	2,7 (1,5)	2,8 (1,6)
Median (Q1; Q3)	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)
Min, Max	1,0; 10,0	1,0; 11,0
Anzahl der vorherigen Therapieregime		
Mittelwert (SD)	2,8 (1,5)	2,9 (1,6)
Median (Q1; Q3)	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)
Min, Max	1,0; 10,0	1,0; 11,0
Vorangegangene Therapie, n (%)		
Eine vorangegangene Therapie ^c	27 (17,9)	28 (18,3)
Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d	56 (37,1)	56 (36,6)
Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^c	68 (45,0)	69 (45,1)
Vorangegangene auto-SZT, n (%)		
Ja	56 (37,1)	56 (36,6)
Nein	95 (62,9)	97 (63,4)
Vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin, n (%)		
Ja	5 (3,3)	10 (6,5)
Nein	146 (96,7)	143 (93,5)
vorherige Strahlentherapie, n (%)		
Ja	58 (38,4)	61 (39,9)
Nein	93 (61,6)	92 (60,1)
PD-L1 Status, n(%)		
<1%	0 (0,0)	3 (2,0)
≥ 1 %	142 (94,0)	133 (86,9)
Fehlend	9 (6,0)	17 (11,1)

	Studie: KEYNOTE 204 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 151	Brentuximab Vedotin N ^b = 153
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat c: Auto-SZT war keine Behandlungsoption d: Auto-SZT Versagen auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Therapie-, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab n (%)	Brentuximab Vedotin n (%)
Status der Studie, n (%)		
Abbruch ^b	20 (13,2)	43 (28,1)
Behandlungsstatus, n (%)		
Begonnen ^c	148	152
Abbruch	110 (74,3)	146 (96,1)
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated		

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

Die Studie KEYNOTE 204 ist eine randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zu Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit HL nach einem Rezidiv (Krankheitsprogression nach vorangegangener Therapie), bzw. welche refraktär sind (weder PR noch CR auf die vorangegangene Therapie) und für welche eine SZT nicht in Frage kommt. Die Studie KEYNOTE 204 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population: Erwachsene Patienten mit rrrHL, nach Versagen einer auto-SZT oder

nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (siehe hierzu auch nachfolgenden Abschnitt zur Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation).

Eine vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin oder einem Therapieregime mit Brentuximab Vedotin war unter der Voraussetzung erlaubt, dass die Patienten auf die Therapie angesprochen haben (PR oder CR).

Die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens durch Pembrolizumab im Vergleich zu Brentuximab Vedotin war primäres Studienziel und wurde per IWG-Kriterien 2007 durch BICR bewertet. Darüber hinaus wird das Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen im Rahmen des primären Studienziels verglichen. Für den aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Brentuximab Vedotin war bis zu 24 Monate erlaubt oder erfolgte bis zur bestätigten Krankheitsprogression, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität, dem Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, bis zu einer Schwangerschaft oder bis zum Abbruch aus administrativen Gründen. Kein Patient der Studie KEYNOTE 204 erhielt mehr als 35 Zyklen Pembrolizumab. Nur 18 der 152 Patienten im Interventionsarm erhielten mehr als 16 Zyklen Brentuximab Vedotin.

Patienten, die die Studienmedikation aufgrund anderer Gründe als einer Krankheitsprogression abbrechen, werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Beginn einer Folgetherapie, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Lost to Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus weiter nachverfolgt.

Behandlungsdauer/Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von patientenindividueller Dauer (bis zu max. 24 Monate). Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird. Die mediane Behandlungsdauer zum aktuellen Datenschnitt vom 16. Januar 2020 beträgt für Patienten im Interventionsarm 10,02 Monate und 4,81 Monate für Patienten im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse gesamt ist unter Pembrolizumab mit 11,01 Monaten länger im Vergleich zu Brentuximab Vedotin mit 5,80 Monaten. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist eine mediane Beobachtungsdauer von 12,98 Monaten im Interventionsarm und 7,77 Monaten im Kontrollarm zu berichten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer ist in beiden Armen vergleichbar und liegt für Pembrolizumab bei 24,94 Monaten und für Brentuximab Vedotin bei 24,28 Monaten.

Die geplante Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30,

EQ-5D VAS) erfolgt bis zur Visite zum Behandlungsende (bis 30 Tage nach Studienabbruch, bzw. Studienabschluss).

Die Endpunkte B-Symptomatik, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) und die Rate an SZT als Folgetherapie werden nach Behandlungsende alle 12 Wochen bis zum Studienende oder Tod erhoben.

Die geplante Beobachtungsdauer für die Endpunkte Objektive Ansprechrates, Komplette Remission und Progressionsfreies Überleben erfolgt bis zum Behandlungsende oder für Patienten ohne Krankheitsprogression bei Therapieabbruch weiterhin alle 12 Wochen bis Beginn einer neuen onkologischen Folgetherapie, Krankheitsprogression, Tod oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintritt.

Datenschnitte

Die Studie KEYNOTE 204 ist noch laufend. Zum Zeitpunkt der Einreichung liegen zwei Datenschnitte vor:

Erster Datenschnitt vom 16. Oktober 2018 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert – verblindet)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche nach etwa 110 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben, und nach mindestens drei Monaten Beobachtungszeit aller Patienten nach Randomisierung geplant war. Die Interimsanalyse 1 wurde lediglich von einem externen Datenmonitoring-Komitee mit der Empfehlung, die Studie wie geplant fortzuführen, überprüft. Der Sponsor blieb für diesen Datenschnitt verblindet und es liegt kein Studienbericht für diesen Datenschnitt vor.

Zweiter Datenschnitt vom 16. Januar 2020 (Interimsanalyse 2 – präspezifiziert)

Der zweite Datenschnitt ist die zweite präspezifizierte Interimsanalyse, welche nach etwa 137 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben geplant war. Die Ergebnisse der Interimsanalyse sind in einem Studienbericht für die Studie KEYNOTE 204 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt.

Der zweite Datenschnitt wird als zulassungsbegründender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-19.

Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 204

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse 1 (präspezifiziert, verblindet) ^a	16. Oktober 2018	Verblindeter Datenschnitt – es liegen keine Daten vor	Verblindeter Datenschnitt – es liegen keine Daten vor

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Zweiter Datenschnitt Interimsanalyse 2 (präspezifiziert) ^b	16. Januar 2020	Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Der Datenschnitt wird als zulassungsbegründender Datenschnitt für die vorliegende Nutzen- bewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.
a: Die Interimsanalyse 1 wurde lediglich von einem externen Datenmonitoring-Komitee mit der Empfehlung, die Studie wie geplant fortzuführen, überprüft. Der Sponsor blieb für diesen Datenschnitt verblindet und es liegt kein Studienbericht für diesen Datenschnitt vor. b: Für den zweiten Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen.			

Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen. Weitere geplante Datenschnitte sind für die Interimsanalyse 3 nach ca. 91 Ereignissen, für die Interimsanalyse 4 nach ca. 119 Ereignissen und für die Finale Analyse nach ca. 146 Ereignissen jeweils im Endpunkt Gesamtüberleben gemäß Protokoll geplant.

Patientenpopulation

Insgesamt wurden 304 Patienten in die Studie KEYNOTE 204 eingeschlossen.

Im Interventionsarm wurden 151 Patienten randomisiert, wovon 148 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 25 (16,9 %) Patienten haben die Studienmedikation abgeschlossen, 110 (74,3 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und 13 (8,8 %) Patienten sind noch in Behandlung mit Pembrolizumab. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (58 Patienten, 39,2 %), Unerwünschte Ereignisse (20 Patienten, 13,5 %) oder eine folgende SZT (16 Patienten, 16,9 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studie KEYNOTE 204 sind dem Anhang 4-E zu entnehmen.

Im Kontrollarm wurden 153 Patienten randomisiert, wovon 152 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 3 (2,0 %) Patienten haben die Studie abgeschlossen, 146 (96,0 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und 3 (2,0 %) Patienten sind noch in Behandlung mit Brentuximab Vedotin. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (75 Patienten, 49,3 %), Unerwünschte Ereignisse (29 Patienten, 19,1 %) oder eine folgende SZT (17 Patienten, 11,1 %).

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (Ja vs. Nein) und nach Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) in die zwei Studienarme.

Das mittlere Alter der Patienten war 41,9 Jahre im Interventionsarm und 40,8 Jahre im Kontrollarm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten gab es nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in Bezug auf die Hautfarbe und Region waren die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Beim ECOG-Leistungsstatus zeigen sich im Kontrollarm leicht höhere Werte, welches sich auch bei anderen Hochrisikofaktoren bestätigt: das Vorliegen großer Lymphknotenpakete (Bulk) und die Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn waren häufiger im Interventionsarm vertreten. Mit circa 82 % erhielt der Großteil der eingeschlossenen Patienten vor Studientherapie mindestens zwei Vortherapien. Bei ca. 37 % aller Patienten umfasste dies eine auto-SZT, wohingegen ca. 45 % der Patienten auto-SZT naiv waren. Circa 18 % der Patienten erhielt nur eine Vortherapie. Die Mehrheit der Patienten erhielt keine vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin (Interventionsarm: 96,7 %; Kontrollarm: 93,5 %).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-17). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Präzisierung des Anwendungsgebietes zu erwachsenen Patienten mit rrCHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens **zwei** vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Demnach sind Patienten nach **einer** vorangegangenen Therapie, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, zwar in der Studie KEYNOTE 204 enthalten, aber nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Dieses Patientenkollektiv entspricht lediglich ca. 18 % der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204. Somit sind über 80 % der in die Studie KEYNOTE 204 eingeschlossenen Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst und erfüllen das Kriterium bezüglich der Population gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 (2). Die im Nachfolgenden dargestellten Subgruppenanalysen nach vorangegangener Therapie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigen außerdem, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204 auf die Zielpopulation gemäß zugelassener Indikation anwendbar sind. Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte mit vergleichbaren Effektstärken, wobei die vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien) nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert wurde. Zudem ist bei erwachsenen Patienten mit rrCHL, die nicht für eine auto-SZT geeignet sind, sowohl nach einer als auch nach zwei vorangegangenen Therapien von einer vergleichbaren Therapiesituation auszugehen. Diese Patienten haben eine ähnlich schlechte Prognose mit limitierten Therapieoptionen wie Patienten nach auto-SZT-Versagen. All diese Patienten stellen somit ein Patientenkollektiv mit hohem Risiko dar. Gemäß G-BA-Beratung wird der Studienkomparator Brentuximab Vedotin im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes gleichermaßen als zVT für erwachsene Patienten mit einer als auch mit zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angesehen (4). In der Studie KEYNOTE 204 erfolgte die Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform und mit Brentuximab Vedotin im Kontrollarm wird die zVT vollständig abgebildet. Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im

vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt aus diesen Gründen auf Basis der gesamten Studienpopulation der Studie KEYNOTE 204.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 204 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 204	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 204 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 204 adäquat durchgeführt, die Gruppeneinteilung 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 204 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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 204	nein	ja	ja	ja
a: Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen b: Morbidität: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS), B-Symptomatik, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Rate an SZT als Folgetherapie, Objektive Ansprechrate und Komplette Remission sowie weitere ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), sowie weitere ergänzende Nebenwirkungen (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse [AEOSI]) AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; SZT: Stammzelltransplantation; 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 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 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 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	Krankheitssymptomatik: Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die acht^a Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 herangezogen. Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu fünf verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe und Finanzielle Schwierigkeiten^a. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (74) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (18). Gesundheitszustand: Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des eEQ-5D Version 1.0 herangezogen. Der <u>EuroQoL-5D (EQ-5D)</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (14). Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der <u>VAS</u>. 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 (42). Hauptanalyse <u>Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</u> Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung. Ergänzende Analyse <u>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I):</u> Die bestätigte Verschlechterung

Studie	Operationalisierung
	(Definition I) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung. Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren Erhebung verschlechtert. Es wird also davon ausgegangen, dass z. B. das Ende der Studienbehandlung, unabhängig von den Gründen, die vorangegangene Verschlechterung bestätigt. Für den EORTC QLQ-C30 wird eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte als klinisch relevant erachtet und für die Analysen herangezogen. Das bedeutet, der Wert muss sich im Vergleich zu Baseline um mindestens 10 Punkte für die Symptomskalen erhöhen. Für die EQ-5D VAS wird eine Verschlechterung um mindestens 7 Punkte/10 Punkte als klinisch relevant erachtet und für die Analysen herangezogen. Das bedeutet, der Wert muss im Vergleich zu Baseline um mindestens 7 Punkte/10 Punkte sinken. Das Vorgehen der Ereigniszeitanalysen der patientenberichteten Endpunkte basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Baseline werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition). Auswertung über den Studienverlauf In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung der einzelnen Symptomskalen und der VAS über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der EORTC QLQ-C30- und EQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 6, 12, 18, 24, 36 und maximal bis Woche 48 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach Therapieabbruch im Rahmen des Safety-Follow-Up erhoben. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der FAS-Population.
	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 (10). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet. (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; (e)EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patient-reported Outcomes; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-23: 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 204						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. b: Dies umfasst die Darstellung der Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe. 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; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes 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 (Compliance gemäß Protokoll) der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS sind prinzipiell positiv zu bewerten und liegen von Baseline bis Woche 48 zwischen 95,2 % und 77,1 %. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Krankheitsprogressionen erklären. Eine detaillierte Übersicht über die Rücklaufquoten inkl. der Gründe für das Fehlen von Werten des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS ist im Anhang 4-G dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

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

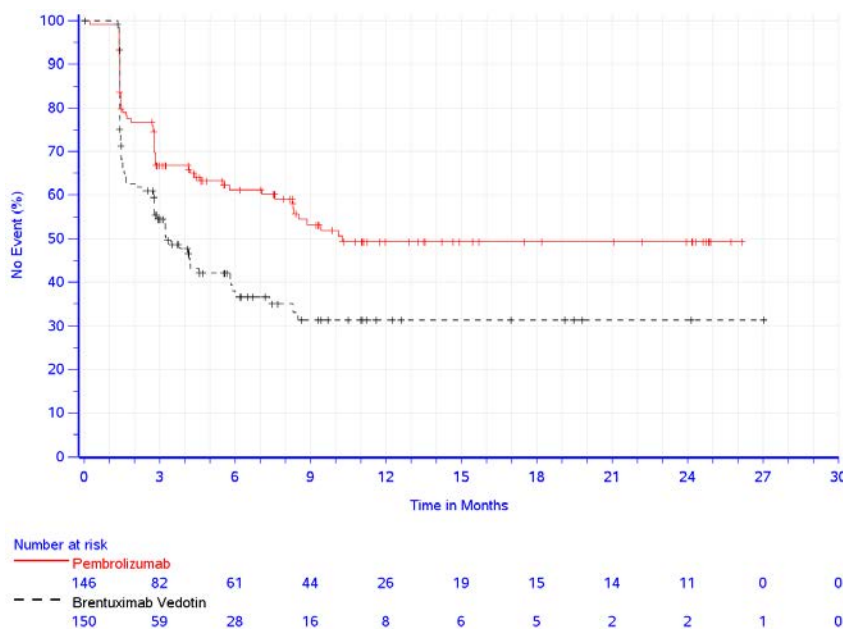
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	146	60 (41,1)	10,3 [7,6; -]	150	78 (52,0)	3,3 [2,8; 5,8]	0,57 [0,41; 0,81]	0,002
Übelkeit und Erbrechen	146	52 (35,6)	24,8 [9,9; -]	150	54 (36,0)	9,4 [4,5; -]	0,72 [0,48; 1,06]	0,094
Schmerzen	146	53 (36,3)	24,6 [11,4; -]	150	71 (47,3)	4,6 [3,5; 7,9]	0,51 [0,35; 0,74]	< 0,001
Dyspnoe	146	45 (30,8)	Nicht erreicht [15,1; -]	150	46 (30,7)	12,3 [10,5; -]	0,73 [0,48; 1,12]	0,152
Schlaflosigkeit	146	53 (36,3)	Nicht erreicht [9,4; -]	150	61 (40,7)	7,9 [4,5; 17,5]	0,68 [0,47; 1,00]	0,052
Appetitverlust	146	30 (20,5)	25,7 [25,7; -]	150	58 (38,7)	8,5 [4,4; 17,5]	0,33 [0,21; 0,52]	< 0,001
Verstopfung	146	41 (28,1)	24,9 [24,9; -]	150	38 (25,3)	27,0 [12,2; 27,0]	0,81 [0,51; 1,28]	0,363
Diarrhoe	146	47 (32,2)	24,6 [15,0; -]	150	43 (28,7)	Nicht erreicht [7,5; -]	0,90 [0,59; 1,37]	0,623
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	146	49 (33,6)	Nicht erreicht [15,1; -]	150	61 (40,7)	8,3 [5,5; -]	0,63 [0,43; 0,93]	0,020
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	146	44 (30,1)	Nicht erreicht [15,1; -]	150	58 (38,7)	9,7 [5,9; -]	0,60 [0,41; 0,90]	0,013
^a : Datenschnitt: 16. Januar 2020 ^b : Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set ^c : Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte für die EQ-5D VAS ^d : Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode ^e : Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) ^f : zweiseitiger p-Wert (Wald Test) auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; 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; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visual Analog Scale								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,41; 0,81]; p = 0,002), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,35; 0,74]; p < 0,001), sowie Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,52]; p < 0,001) ein

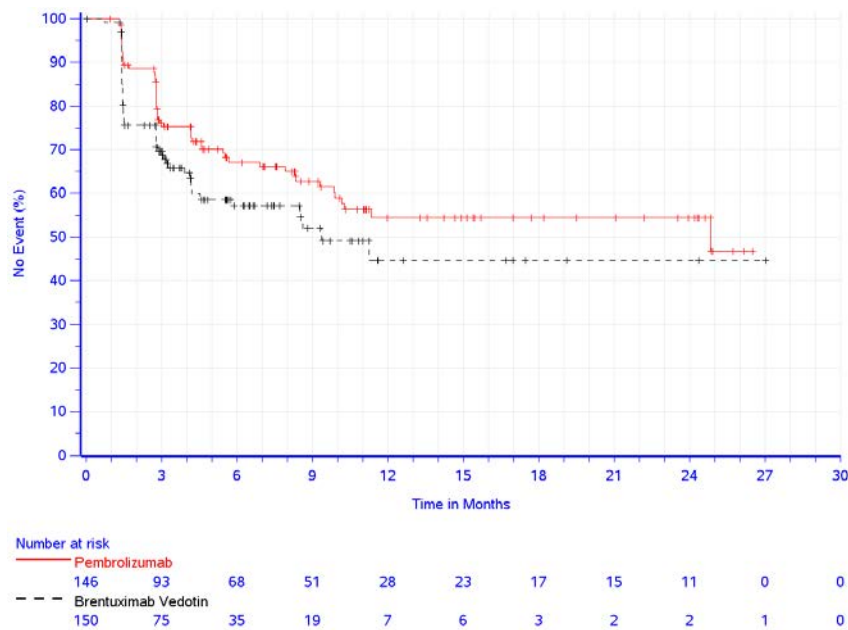
statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-24 und Abbildung 4-3, Abbildung 4-5, Abbildung 4-8). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-24 und Abbildung 4-4, Abbildung 4-6, Abbildung 4-7, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,93]; $p = 0,020$) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,41; 0,90]; $p = 0,013$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-24 und Abbildung 4-11, Abbildung 4-12).



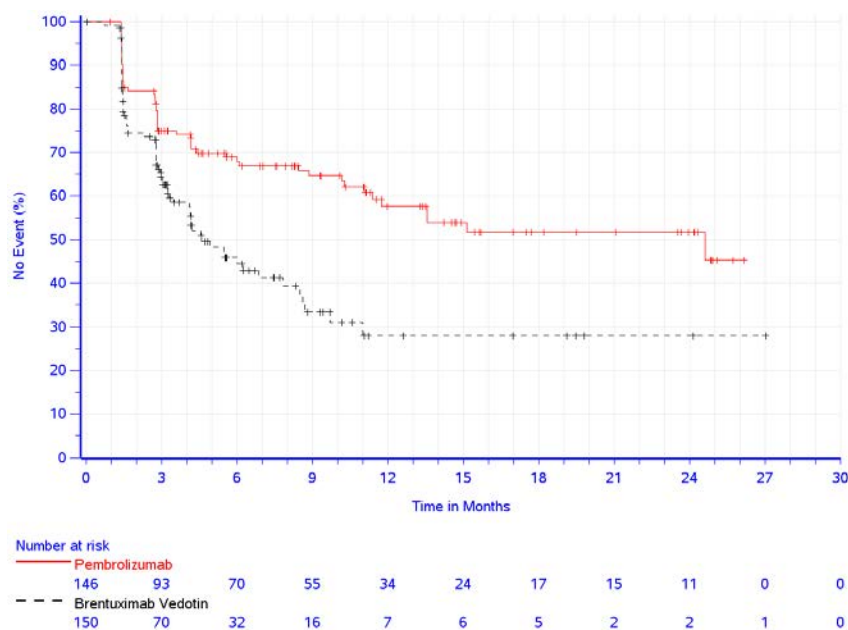
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



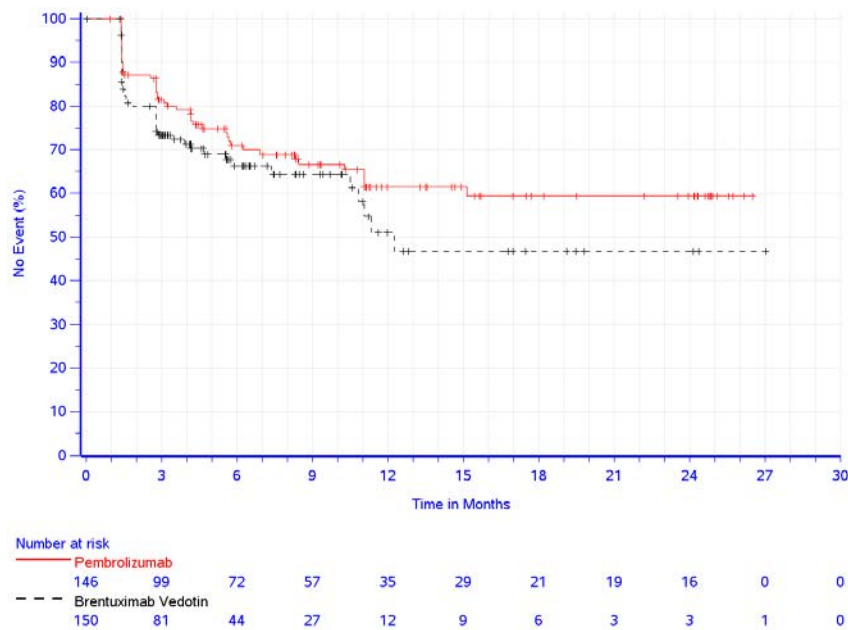
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



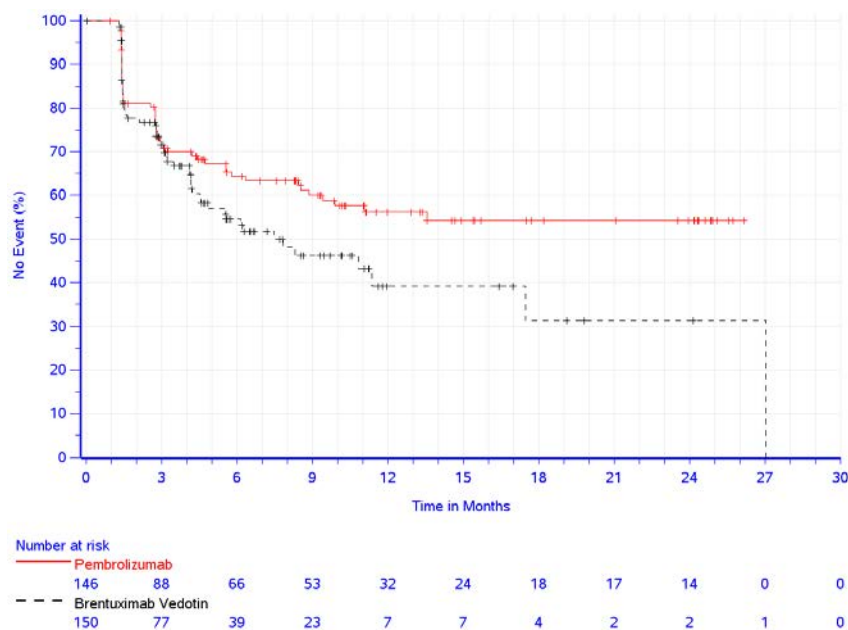
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



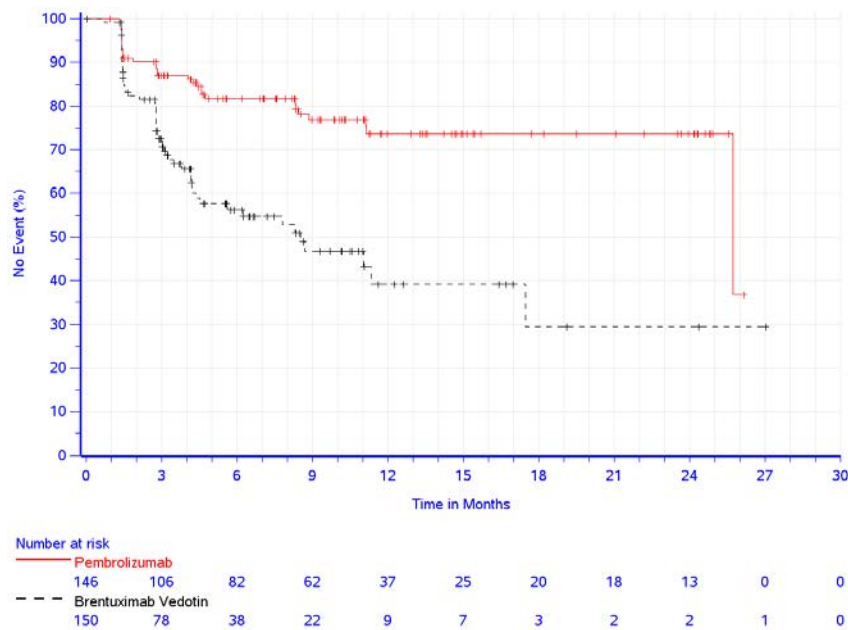
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



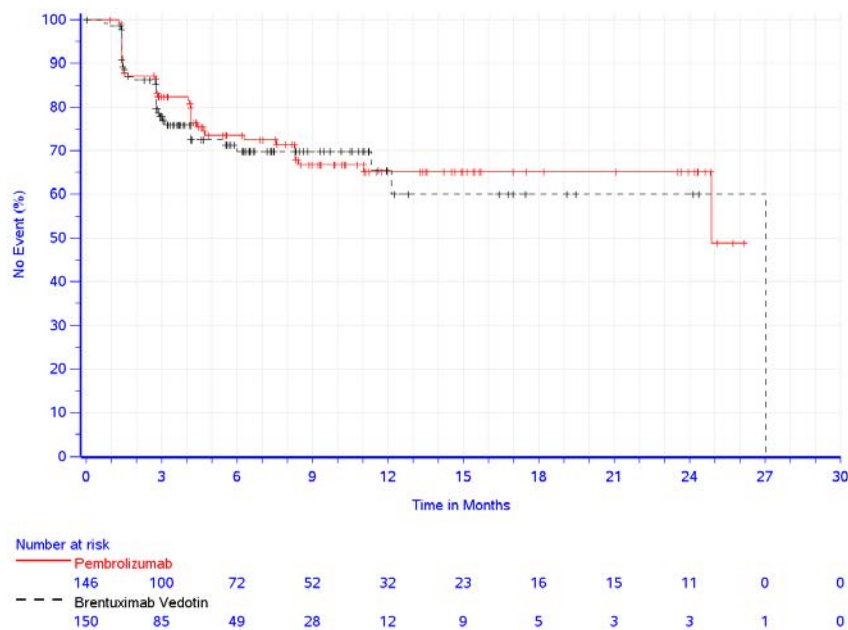
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



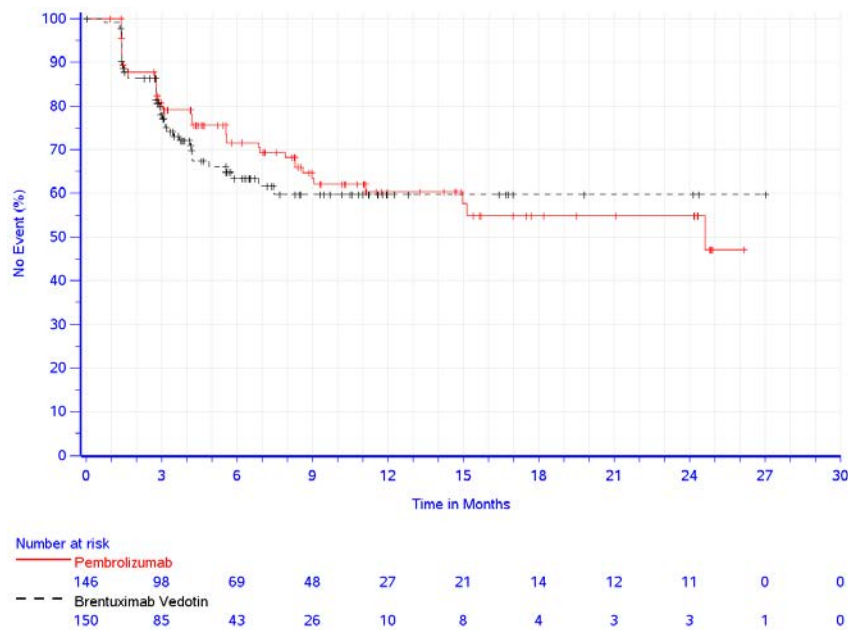
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



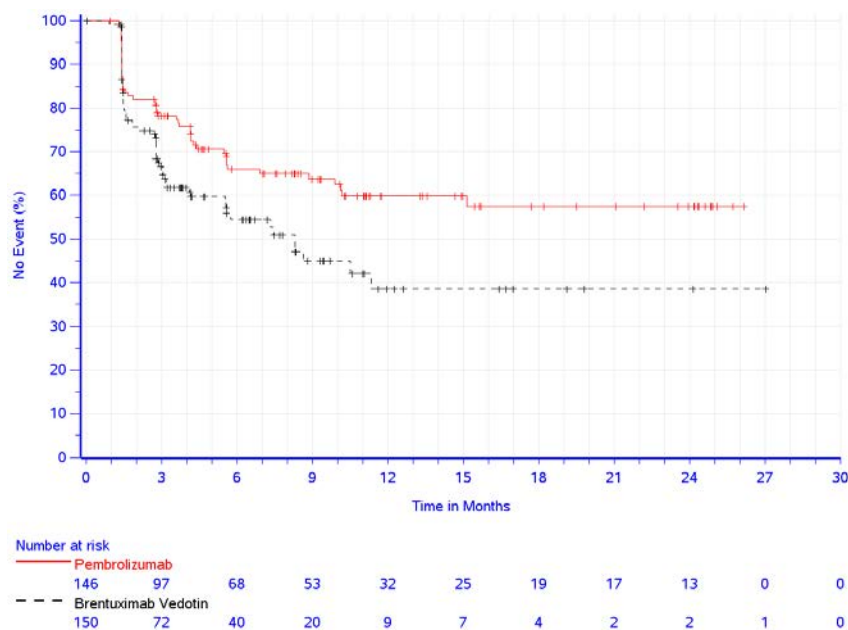
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



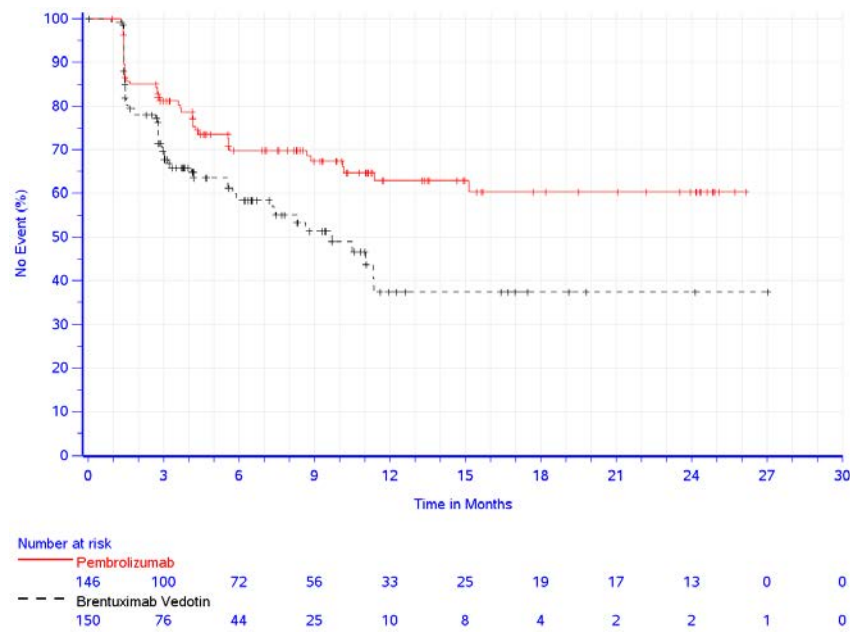
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) in der Studie KEYNOTE 204



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) in der Studie KEYNOTE 204

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

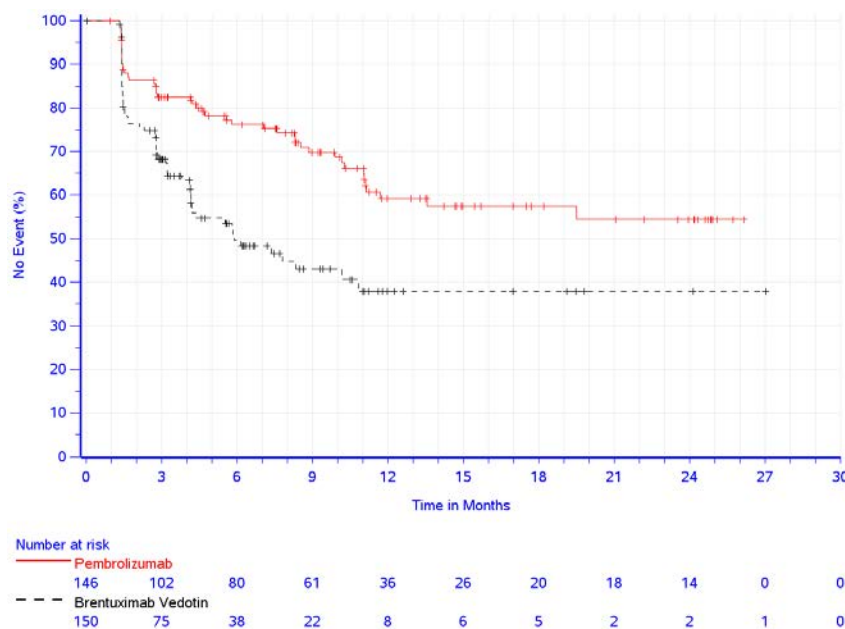
Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	146	46 (31,5)	Nicht erreicht [11,7; -]	150	64 (42,7)	5,9 [4,2; 10,8]	0,47 [0,32; 0,70]	< 0,001
Übelkeit und Erbrechen	146	30 (20,5)	Nicht erreicht [24,8; -]	150	29 (19,3)	24,1 [12,0; -]	0,79 [0,47; 1,34]	0,383
Schmerzen	146	37 (25,3)	Nicht erreicht [24,4; -]	150	58 (38,7)	9,7 [6,5; 11,4]	0,41 [0,27; 0,64]	< 0,001
Dyspnoe	146	29 (19,9)	Nicht erreicht [-; -]	150	32 (21,3)	Nicht erreicht [11,1; -]	0,63 [0,38; 1,06]	0,082
Schlaflosigkeit	146	33 (22,6)	Nicht erreicht [-; -]	150	37 (24,7)	17,5 [11,4; 27,0]	0,63 [0,39; 1,04]	0,069
Appetitverlust	146	19 (13,0)	Nicht erreicht [25,7; -]	150	35 (23,3)	17,5 [11,4; -]	0,38 [0,21; 0,67]	< 0,001
Verstopfung	146	23 (15,8)	Nicht erreicht [24,9; -]	150	21 (14,0)	27,0 [-; -]	0,89 [0,48; 1,64]	0,703
Diarrhoe	146	26 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	150	30 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,40; 1,17]	0,168
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	146	35 (24,0)	25,6 [25,6; -]	150	49 (32,7)	11,0 [8,3; -]	0,52 [0,33; 0,82]	0,004
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	146	28 (19,2)	Nicht erreicht [25,6; -]	150	46 (30,7)	Nicht erreicht [9,7; -]	0,45 [0,28; 0,73]	0,001
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020								
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set								
c: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte für die EQ-5D VAS. Die bestätigte Verschlechterung (Definition I) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung. Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren Erhebung verschlechtert								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)								
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)								
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; 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; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visual Analog Scale								

Für die ergänzenden Analysen des Endpunkts Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,32; 0,70]; $p < 0,001$), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,27; 0,64]; $p < 0,001$), sowie Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,21; 0,67]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-25 und Abbildung 4-13, Abbildung 4-15, Abbildung 4-18). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) keinen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-25 und Abbildung 4-14, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-19, Abbildung 4-20).

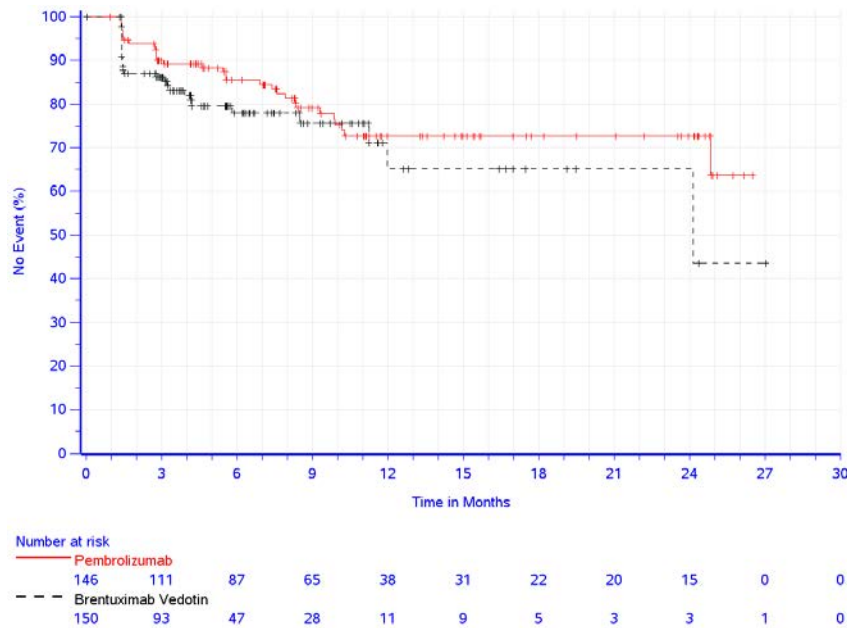
Für die ergänzenden Analysen des Endpunkts Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) bei der VAS des EQ-5D sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,82]; $p = 0,004$) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,28; 0,73]; $p = 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-25, Abbildung 4-21, Abbildung 4-22).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.



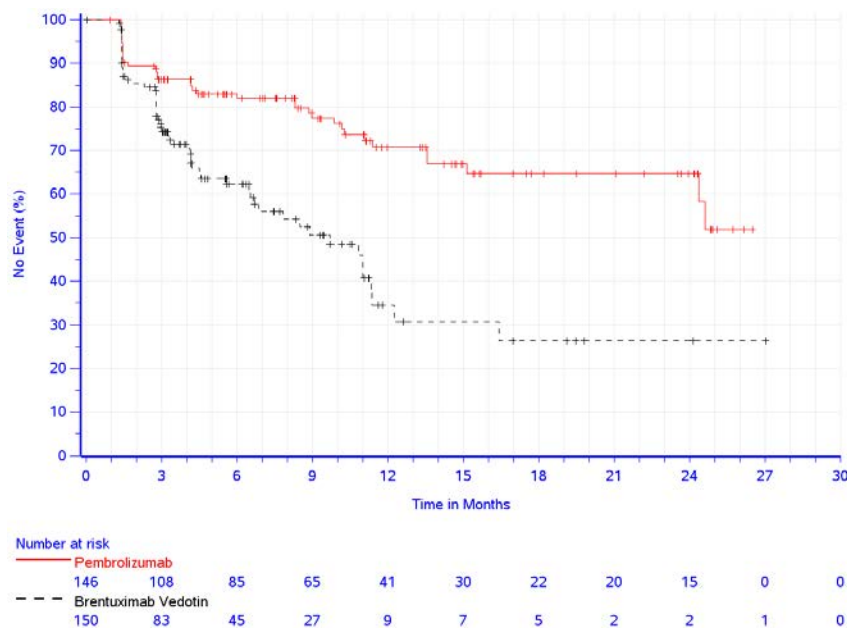
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



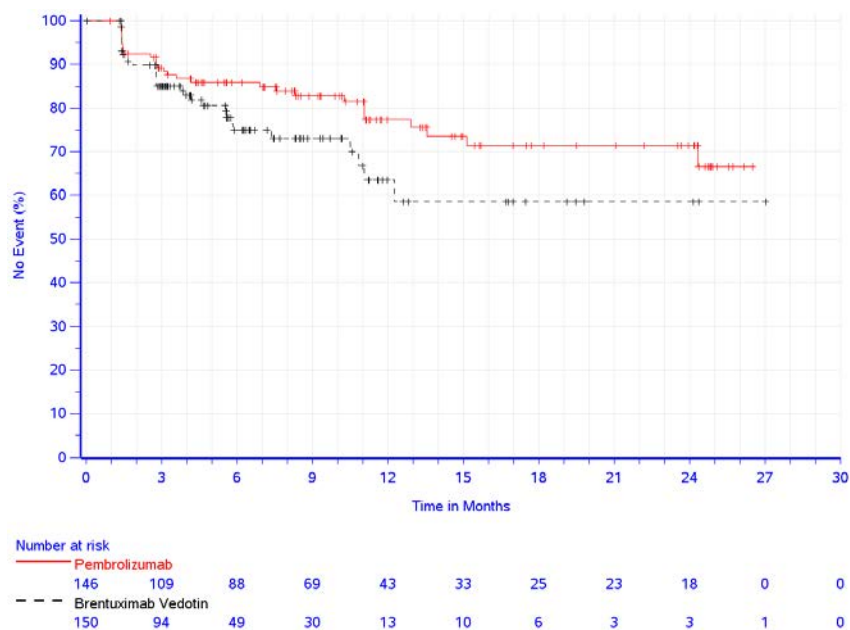
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



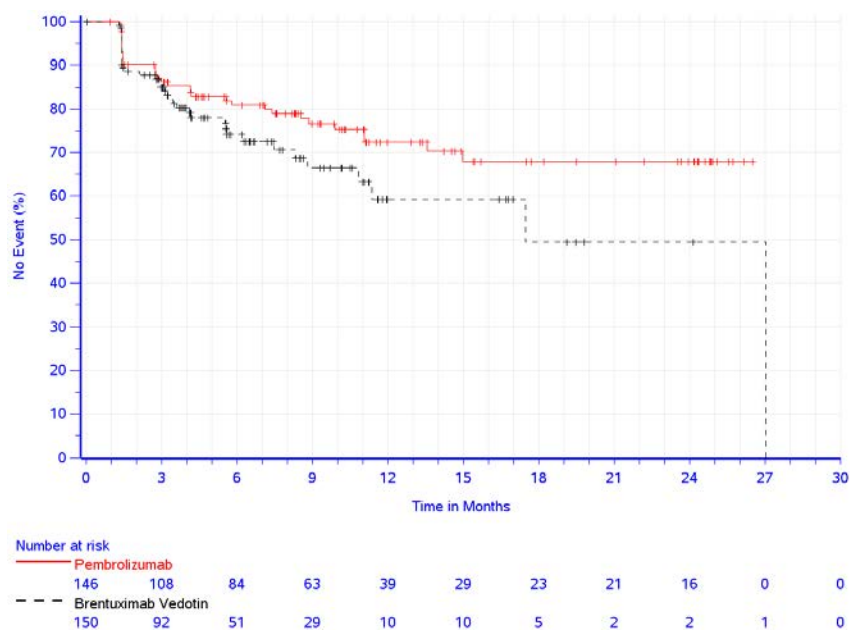
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



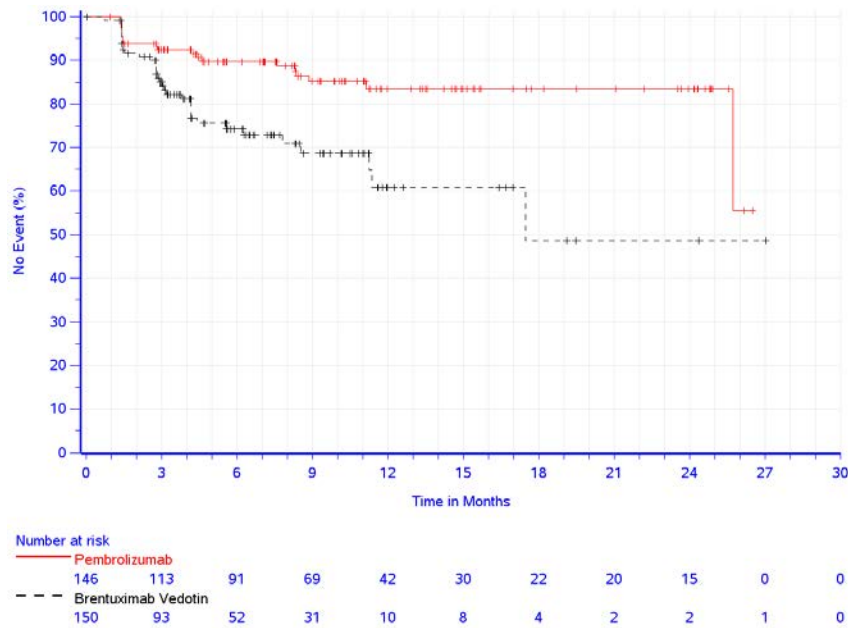
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



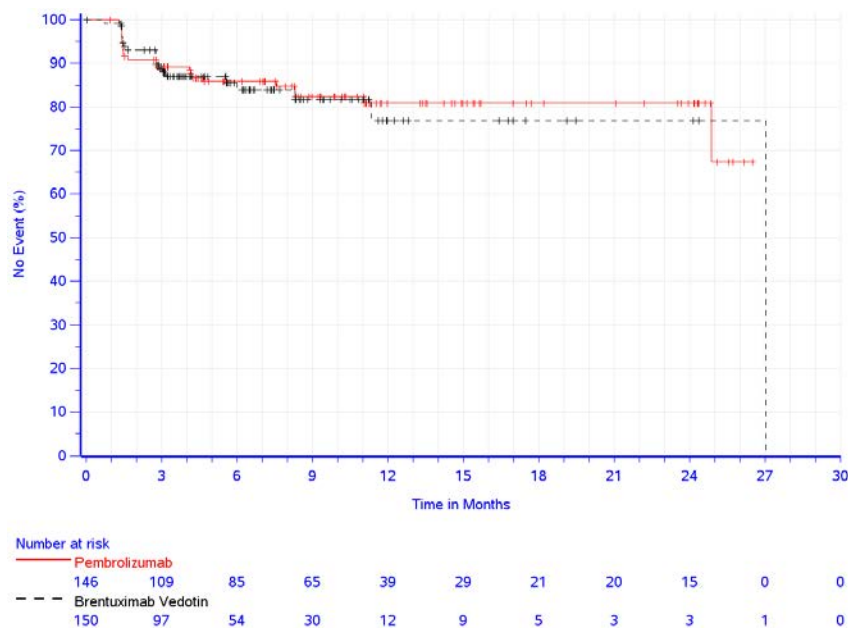
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



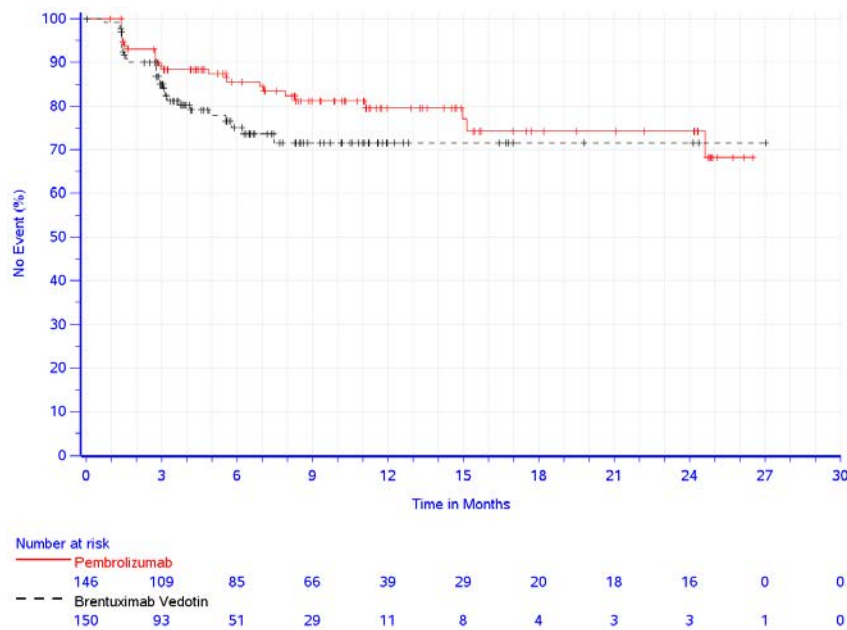
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



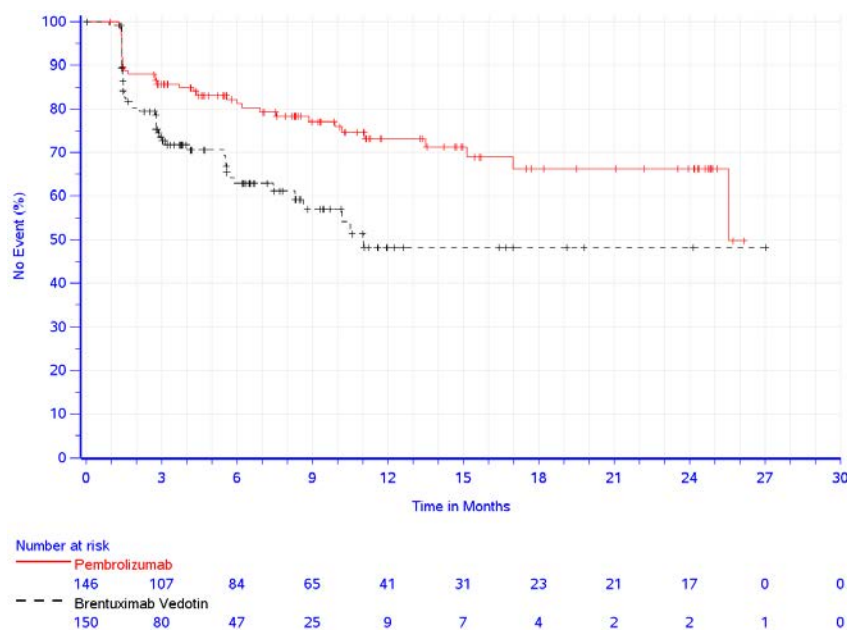
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



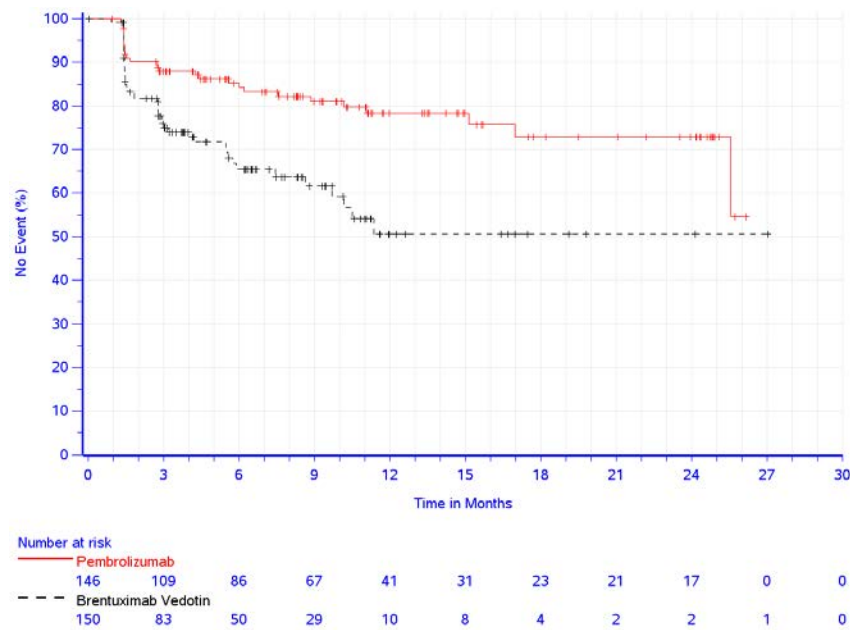
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) in der Studie KEYNOTE 204



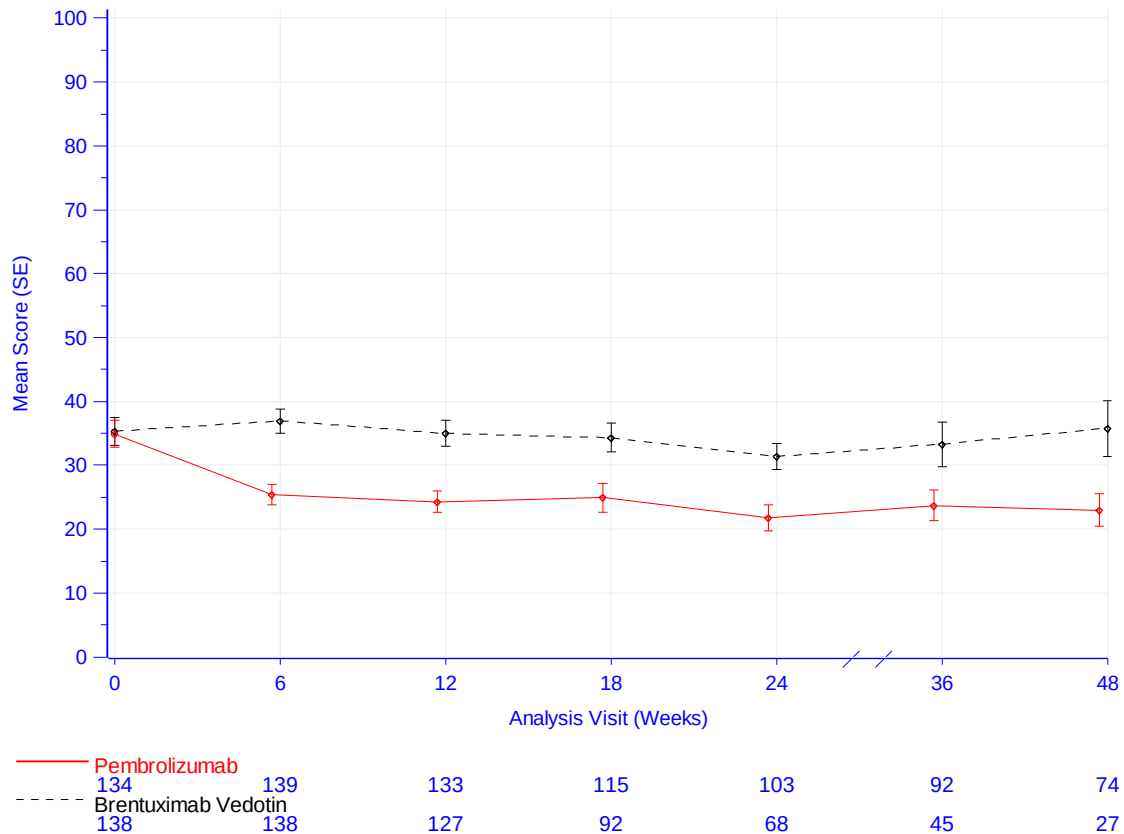
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) in der Studie KEYNOTE 204

Auswertung über den Studienverlauf**EORTC QLQ-C30***Symptomskala Erschöpfung*

Tabelle 4-26: Auswertung der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	34,9 (24,4)	35,3 (25,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	25,4 (19,4)	37 (22,1)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	24,3 (19,6)	35 (23,5)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0; 88,9	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	24,9 (24)	34,3 (21,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 38,9)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	21,8 (20,8)	31,4 (17,2)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0; 88,9	0; 77,8
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	23,7 (23)	33,3 (23,5)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 88,9
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	23 (22,2)	35,8 (22,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 88,9
a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptommniveau hin (d.h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

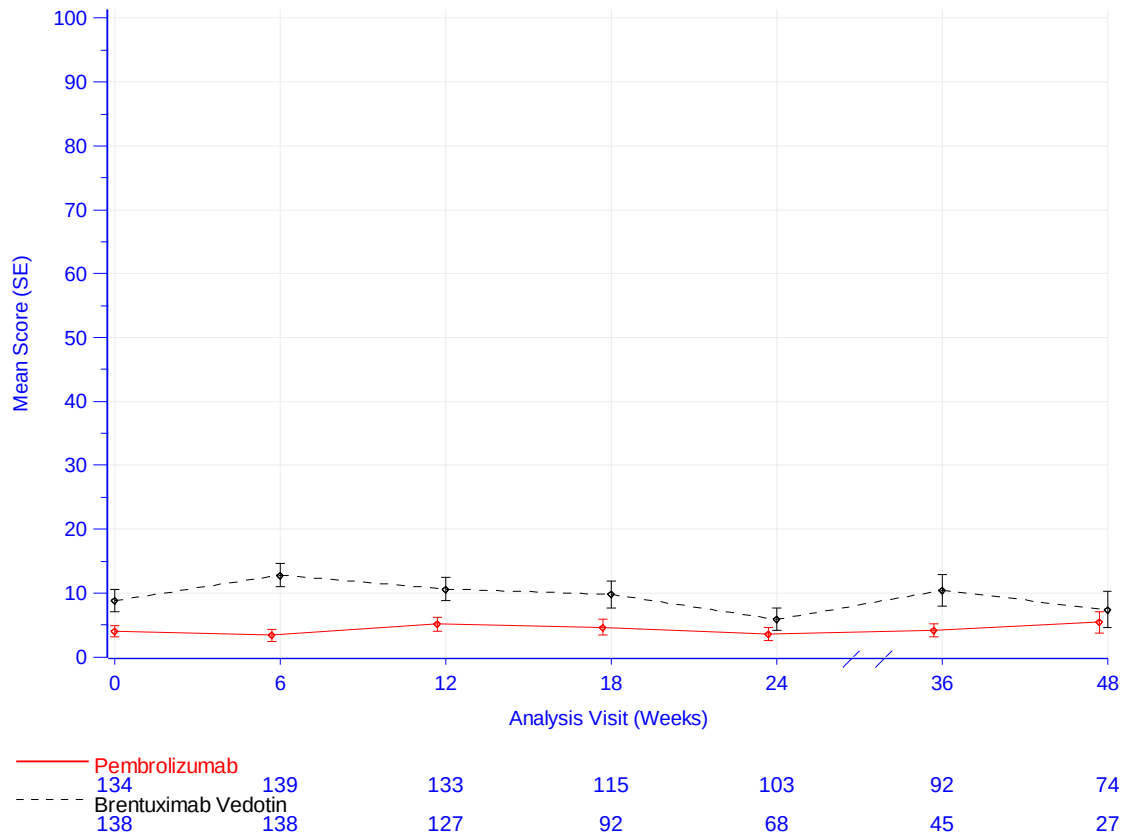
Abbildung 4-23: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-26 und Abbildung 4-23 ist ersichtlich, dass die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten zu Baseline nahezu identisch sind, allerdings bereits ab Woche 6 auseinandergehen. Die Werte im Kontrollarm verbleiben nahezu konstant beim Ausgangswert, wohingegen sich die Werte im Interventionsarm verbessern. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-27: Auswertung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	4 (10,3)	8,8 (20)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	3,4 (11)	12,8 (21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	5,1 (12,8)	10,6 (20,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	4,6 (13)	9,8 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	3,6 (10,1)	5,9 (14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 50	0; 100
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	4,2 (10,4)	10,4 (16,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 50	0; 66,7
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	5,4 (14,6)	7,4 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptommiveau hin (d.h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

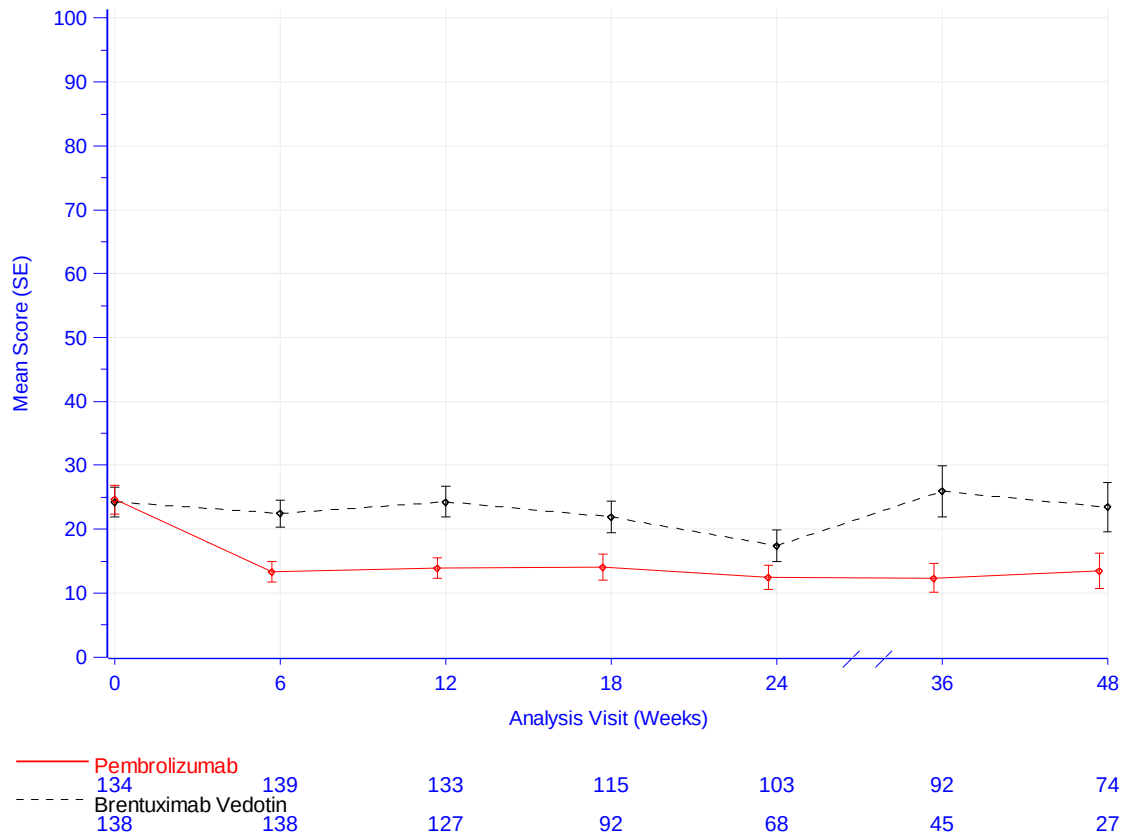
Abbildung 4-24: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-27 und Abbildung 4-24 ist ersichtlich, dass die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, schon ab Woche 6 auseinandergehen. Während die Werte im Kontrollarm nahezu konstant beim Ausgangswert verbleiben, verbessern sich die Werte im Interventionsarm anfangs leicht, nehmen dann im Verlauf allerdings wieder ab. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-28: Auswertung der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	24,6 (25,6)	24,3 (27,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	13,3 (18,6)	22,5 (24,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	13,9 (18,7)	24,3 (27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	14,1 (22,3)	21,9 (24,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	12,5 (18,9)	17,4 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 66,7
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	12,3 (21,7)	25,9 (27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	13,5 (23,5)	23,5 (19,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptommniveau hin (d.h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

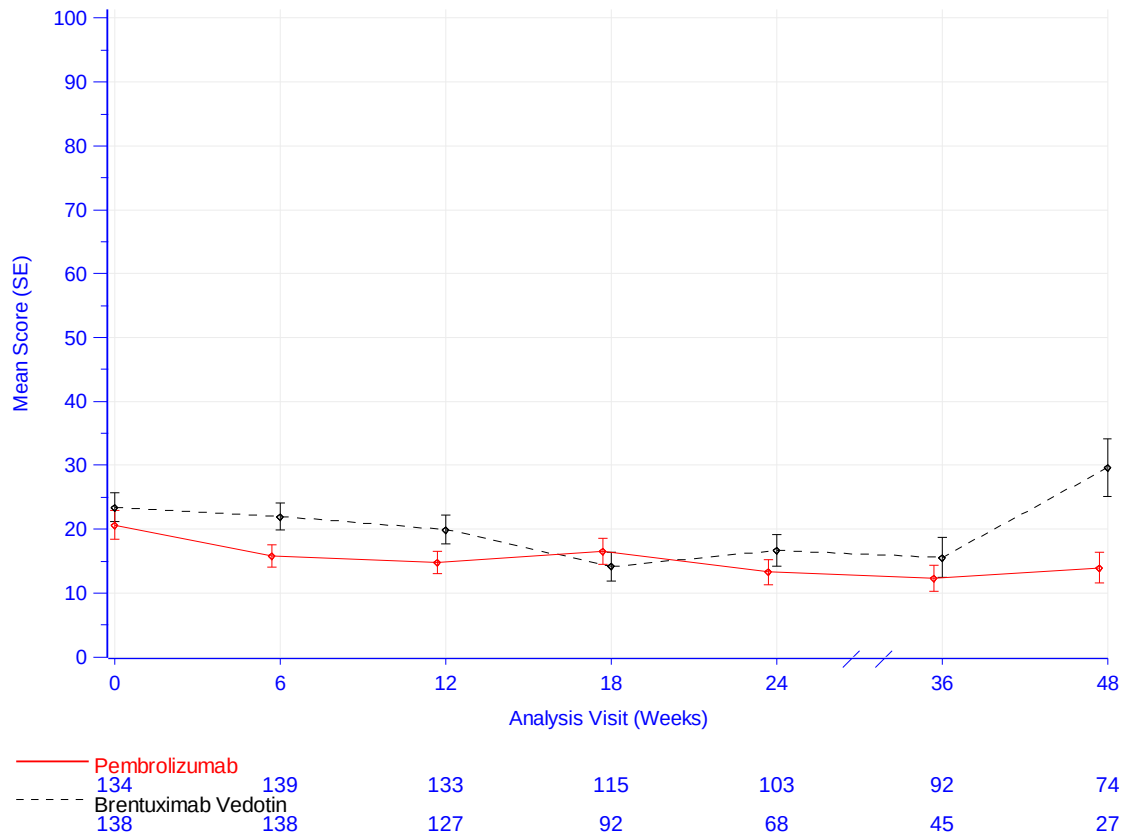
Abbildung 4-25: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-28 und Abbildung 4-25 ist ersichtlich, dass die Werte der Symptomskala Schmerzen für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten schon ab Woche 6 auseinandergehen. Wohingegen die Werte im Kontrollarm nahezu konstant beim Ausgangswert verbleiben, verbessern sich die Werte im Interventionsarm und bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Tabelle 4-29: Auswertung der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	20,6 (25,8)	23,4 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	15,8 (20,2)	22 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	14,8 (20,7)	19,9 (25,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	16,5 (21,8)	14,1 (22,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	13,3 (19,4)	16,7 (20,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	12,3 (19,6)	15,6 (20,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	14 (20,6)	29,6 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptommniveau hin (d.h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

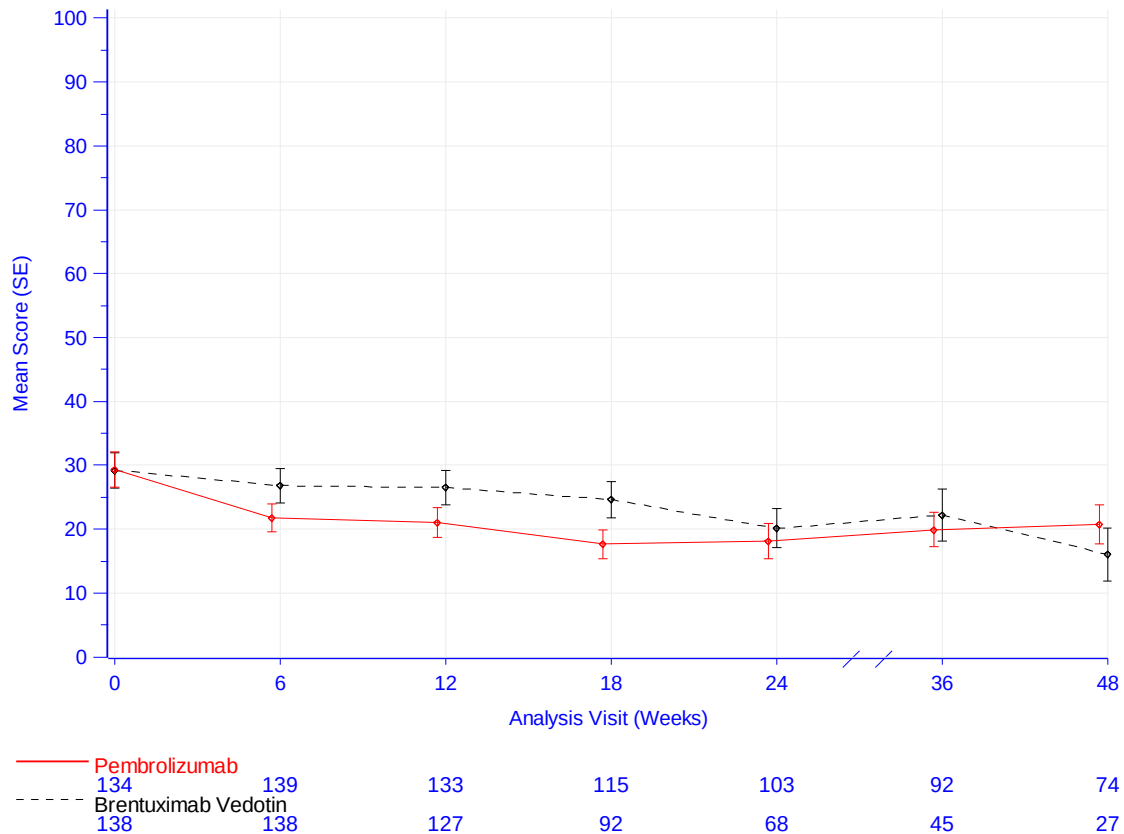
Abbildung 4-26: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-29 und Abbildung 4-26 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten kaum unterscheiden. Die Werte im Interventionsarm bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Kontrollarm schwankt der Wert im Studienverlauf. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-30: Auswertung der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	29,4 (31,9)	29,2 (32,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	21,8 (25,6)	26,8 (32,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	21,1 (27,1)	26,5 (30,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	17,7 (24,3)	24,6 (27,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	18,1 (27,9)	20,1 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	19,9 (25,7)	22,2 (27,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	20,7 (26,3)	16 (21,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptommniveau hin (d.h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

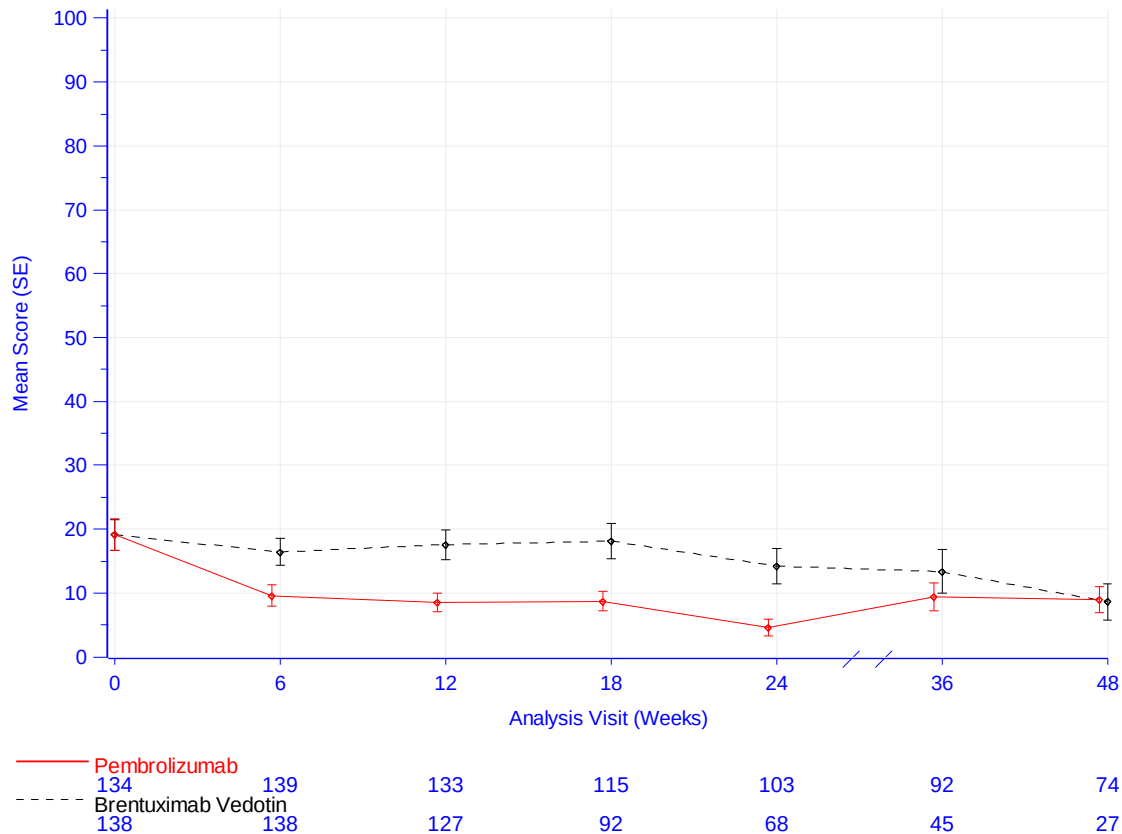
Abbildung 4-27: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-30 und Abbildung 4-27 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten kaum unterscheiden. Anfangs gehen die Werte auseinander und es lässt sich eine größere Verbesserung im Interventionsarm erkennen. Im weiteren Studienverlauf überschneiden sich die beiden Linien. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-31: Auswertung der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	19,2 (28,1)	19,1 (27,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	9,6 (19,3)	16,4 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	8,5 (17,2)	17,6 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	8,7 (16,6)	18,1 (26,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	4,5 (13,2)	14,2 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	9,4 (21,2)	13,3 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	9 (17,7)	8,6 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptommniveau hin (d.h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

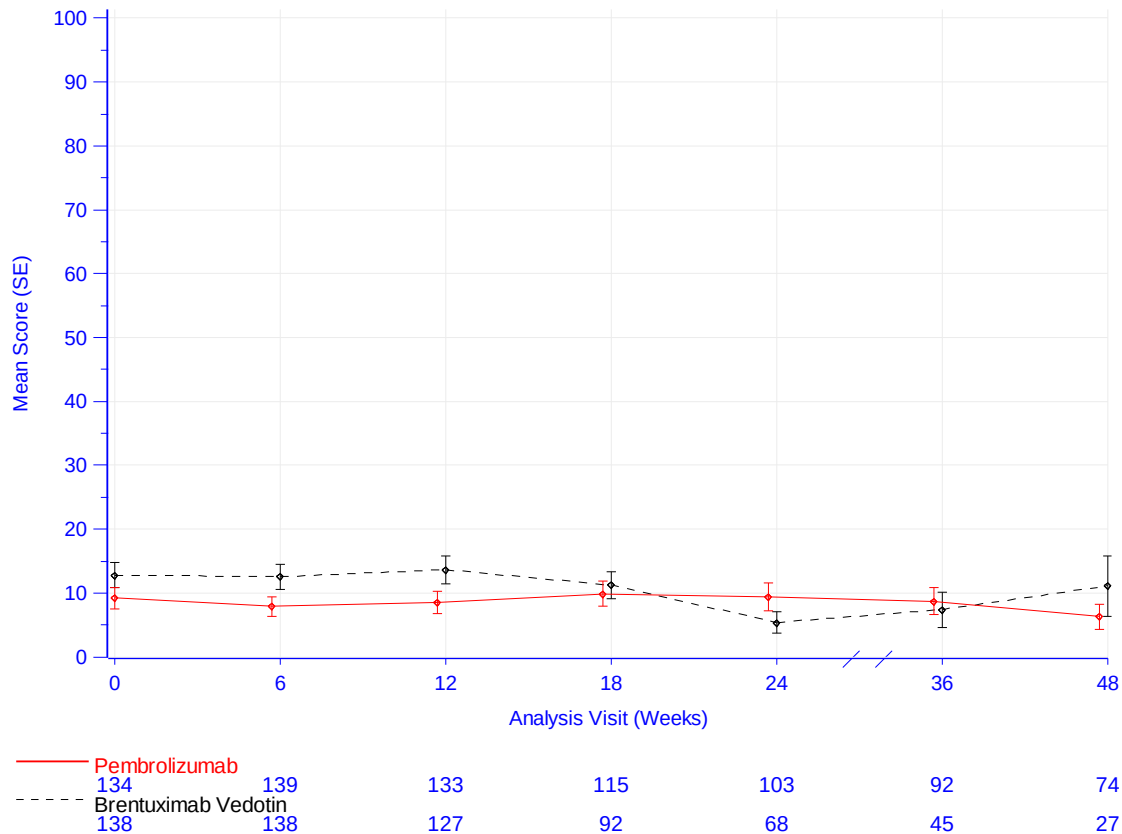
Abbildung 4-28: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-31 und Abbildung 4-28 ist ersichtlich, dass die Werte der Symptomskala Appetitverlust für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten schon ab Woche 6 auseinandergehen. Anfangs lässt sich eine größere Verbesserung im Interventionsarm erkennen. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau und nähern sich gegen Ende bei steigendem Standardfehler an. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-32: Auswertung der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	9,2 (19,8)	12,8 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	7,9 (18,2)	12,6 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	8,5 (20,4)	13,6 (25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	9,9 (21,2)	11,2 (20,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	9,4 (21,6)	5,4 (13,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	8,7 (20,3)	7,4 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	6,3 (17,2)	11,1 (24,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptommniveau hin (d.h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

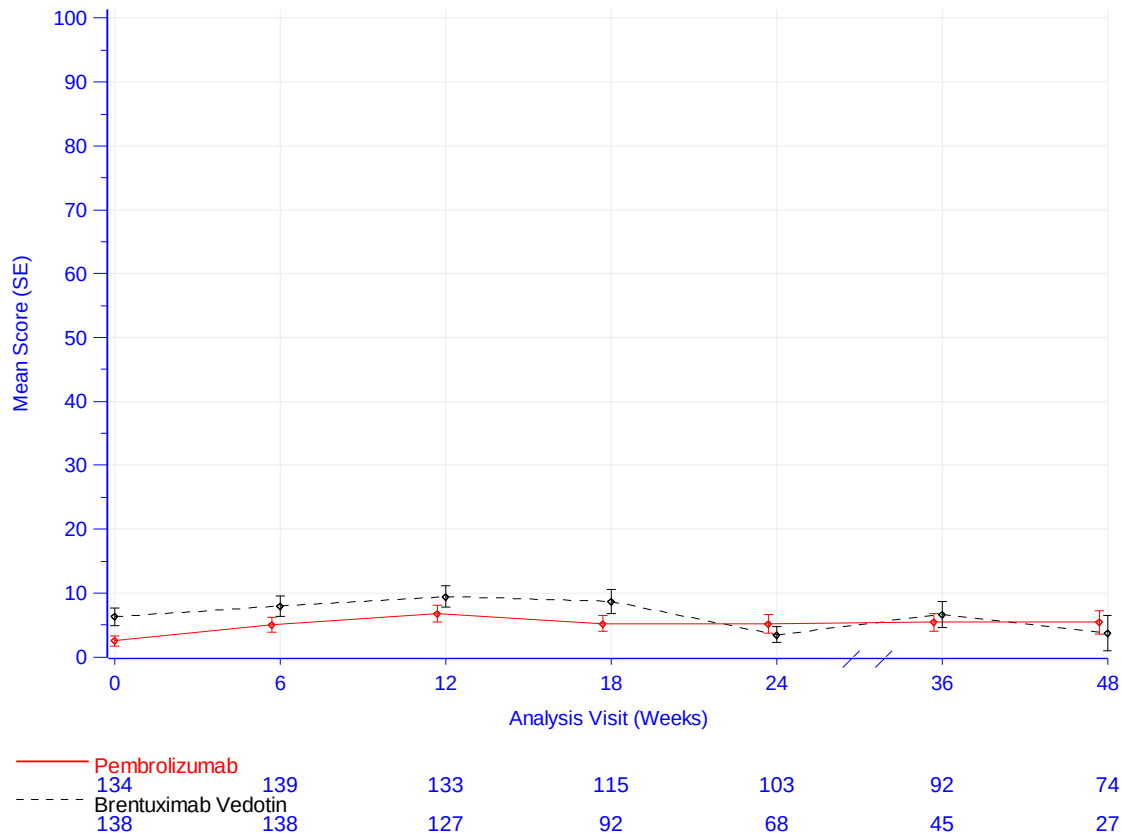
Abbildung 4-29: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-32 und Abbildung 4-29 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Symptomskala Diarrhoe

Tabelle 4-33: Auswertung der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	2,5 (9,7)	6,3 (15,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	5 (13,3)	8 (19,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	6,8 (15,2)	9,4 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	5,2 (13,7)	8,7 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	5,2 (15,3)	3,4 (10,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	5,4 (13,3)	6,7 (13,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	5,4 (15,6)	3,7 (14,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
a: Ein höherer Wert weist auf ein höheres Symptommniveau hin (d.h. auf einen schlechteren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-30: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert $\pm$ Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

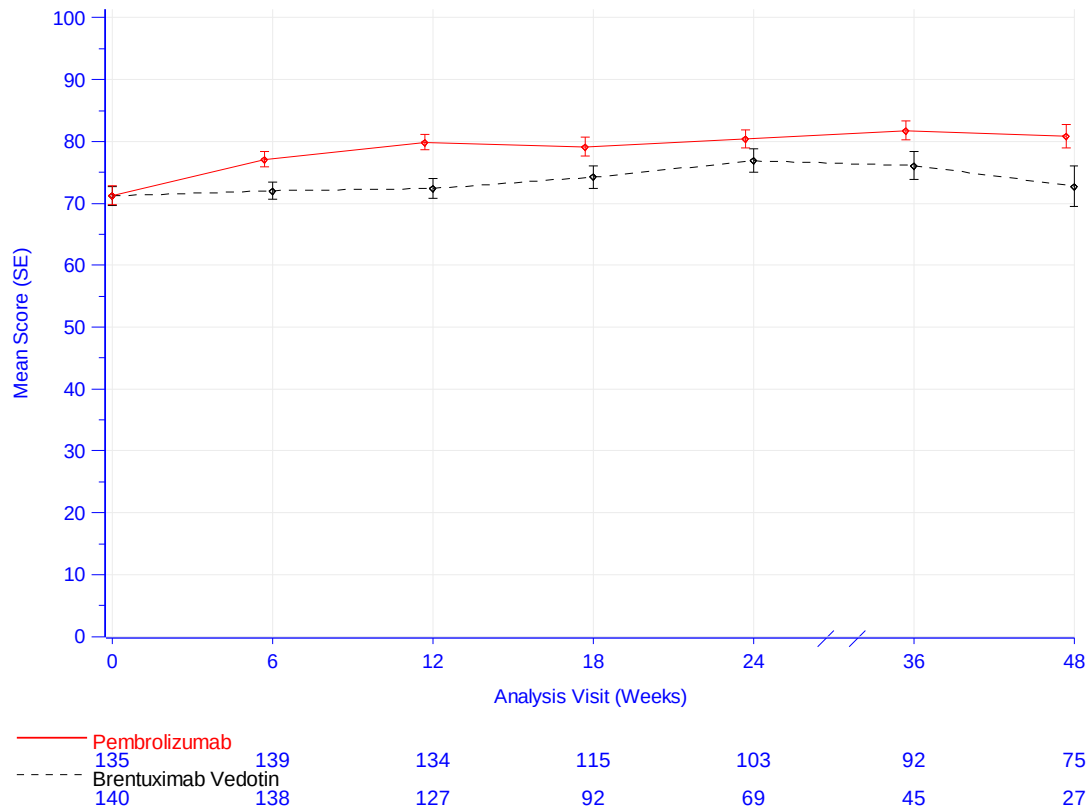
Aus Tabelle 4-33 und Abbildung 4-30 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhoe zwischen den Patienten, die Pembrolizumab erhielten und den Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Die Auswertungen über den Studienverlauf bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-34: Auswertung des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS Globaler Gesundheitsstatus ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	135	140
Mittelwert (SD)	71,3 (17,9)	71,2 (17,9)
Median (Q1; Q3)	71 (60; 85)	71 (60; 80,5)
Min, Max	10; 100	5; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	77,1 (14,4)	72 (16,8)
Median (Q1; Q3)	80 (70; 90)	72,5 (60; 84)
Min, Max	39; 100	15; 100
Woche 12		
N ^d	134	127
Mittelwert (SD)	79,9 (13,6)	72,4 (17,5)
Median (Q1; Q3)	80 (73; 90)	75 (63; 85)
Min, Max	30; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	79,2 (16,3)	74,3 (16,9)
Median (Q1; Q3)	80 (75; 90)	75 (63,5; 90)
Min, Max	15; 100	28; 100
Woche 24		
N ^d	103	69
Mittelwert (SD)	80,5 (15,1)	76,9 (15,5)
Median (Q1; Q3)	81 (73; 91)	80 (70; 90)
Min, Max	28; 100	39; 99
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	81,8 (14,5)	76,1 (15,2)
Median (Q1; Q3)	81,5 (75; 93)	80 (66; 90)
Min, Max	20; 100	39; 100
Woche 48		
N ^d	75	27
Mittelwert (SD)	80,8 (16,5)	72,8 (17,4)
Median (Q1; Q3)	81 (76; 91)	75 (52; 90)
Min, Max	2; 100	50; 100
a: Ein höherer Wert weist auf einen besseren Gesundheitsstatus hin (d.h. auf einen besseren Zustand des Patienten). b: Datenschnitt: 16. Januar 2020 c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visual Analog Scale		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-31: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-34 und Abbildung 4-31 ist ersichtlich, dass die Werte des EQ-5D VAS für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten zu Woche 6 auseinandergehen. In beiden Armen ist eine Verbesserung zu erkennen, welche allerdings für den Interventionsarm etwas stärker ausgeprägt ist und für den Kontrollarm erst ab Woche 18 hervorgeht. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Die Auswertungen über den Studienverlauf bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

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.

4.3.1.3.1.1.2 B-Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts B-Symptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	<u>Rückgangsrage der B-Symptomatik:</u> Der Endpunkt ist definiert als Anteil an Patienten mit Vorliegen von B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust) zu Studienbeginn, bei denen im Verlauf der Studie zu mindestens einem Zeitpunkt keine B-Symptome mehr vorlagen. <u>Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen:</u> Der Endpunkt ist definiert als Zeitraum vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten Datum, zu dem mindestens eines der drei B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust) auftrat. Es werden nur Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn betrachtet. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben, werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der B-Symptome zensiert. Patienten mit fehlendem B-Symptomatik-Wert zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition). Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population, da die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne B-Symptomen zu Studienbeginn erfolgt, also im Zeitraum von Randomisierung bis zur ersten Dosis der Studienmedikation.
ASaT: All-Subjects-as-Treated	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt B-Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^{a, b}	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 204						
B-Symptomatik	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. b: Die Analyse Rückgangsrate der B-Symptomatik erfolgte bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn. Die Analyse Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen erfolgte bei Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn. ASaT: All-Subjects-as-Treated; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt B-Symptomatik wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Patienten in der ASaT-Population haben die Behandlung erhalten, zu welcher sie randomisiert wurden, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Die Erfassung der B-Symptome zu Studienbeginn umfasst den Zeitraum von Randomisierung bis zur ersten Dosis der Studienmedikation, wonach die ASaT-Population herangezogen wird. Die Analyse Rückgangsrate der B-Symptomatik erfolgte bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn. Die Analyse Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen erfolgte bei den Patienten, die keine B-Symptome zu Studienbeginn aufwiesen. Das Vorhandensein von B-Symptomen wurde aber zu definierten Zeitpunkten gemäß Protokoll präspezifiziert durch den Prüfarzt erhoben. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (53). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts B-Symptomatik als niedrig bewertet.

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

Rückgangsrage der B-Symptomatik

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Rückgangsrage der B-Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Rückgangsrage der B-Symptomatik	42	40 (95,2)	36	27 (75,0)	1,27 [1,05; 1,52]	0,013

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; mit B-Symptome zu Studienbeginn
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt des 16. Januar 2020 weisen in der Studie KEYNOTE 204 im Interventionsarm 40 von 42 Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn (95,2 %) einen Rückgang aller B-Symptome auf. Im Kontrollarm ist dies bei 27 von 36 Patienten (75,0 %) der Fall. Für den Endpunkt Rückgangsrage der B-Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (RR [95 %-KI]: 1,27 [1,05; 1,52]; p = 0,013) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-37). Ergänzend wird in Tabelle 4-38 eine deskriptive Übersicht der einzelnen B-Symptome zu Studienbeginn dargestellt.

Tabelle 4-38: Deskriptive Übersicht der B-Symptome zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie: KEYNOTE 204 ^a	
	Pembrolizumab N ^b =42	Brentuximab Vedotin N ^b =36
Fieber, n (%)		
Ja	16 (38,1)	17 (47,2)
Nein	26 (61,9)	19 (52,8)
Nachtschweiß, n (%)		
Ja	33 (78,6)	30 (83,3)
Nein	9 (21,4)	6 (16,7)
Gewichtsverlust, n (%)		
Ja	15 (35,7)	11 (30,6)
Nein	27 (64,3)	25 (69,4)

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; mit B-Symptome zu Studienbeginn

Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen	106	10 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	116	14 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,18; 1,04]	0,062

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020

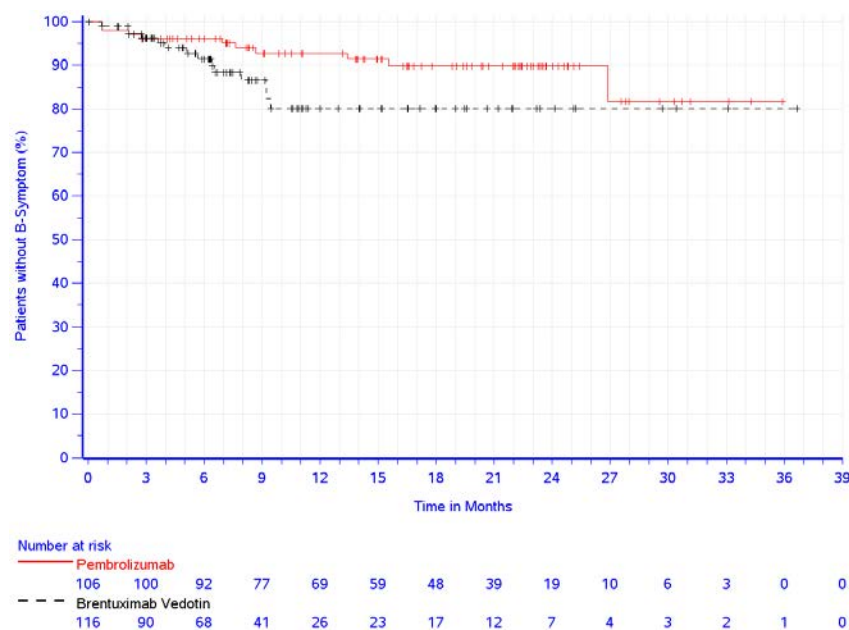
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; ohne B-Symptome zu Studienbeginn

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)

e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen in der Studie KEYNOTE 204

Für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen zeigt sich ein numerischer Vorteil von Pembrolizumab, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,18; 1,04]; p = 0,062). Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen wurde in beiden Armen nicht erreicht (Tabelle 4-39 und Abbildung 4-32).

Ergänzend wird in Tabelle 4-40 eine deskriptive Übersicht der erstmalig im Verlauf der Studie auftretenden einzelnen B-Symptome dargestellt.

Tabelle 4-40: Deskriptive Übersicht der B-Symptome bei erstmaligem Auftreten im Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie: KEYNOTE 204 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 106	Brentuximab Vedotin N ^b = 116
B-Symptome^c, n (%)		
Ja	10 (9,4)	14 (12,1)
Fieber	4	3
Nachtschweiß	5	11
Gewichtsabnahme	3	5
Nein	96 (90,6)	100 (86,2)
Fehlend	0 (0,0)	2 (1,7)
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; ohne B-Symptome zu Studienbeginn		
c: Erstes Auftreten von B-Symptomen nach der ersten Dosis der Studienmedikation		

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.

4.3.1.3.1.1.1 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 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	Hauptanalyse Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Als Folgetherapie werden alle Therapien berücksichtigt (systemische Therapien und/oder Radiotherapien und/oder SZT), denen eine Krankheitsprogression vorausgeht, bzw. im Falle keiner Krankheitsprogression nur die Therapien, die nicht als konditionierende Therapien vor einer SZT gewertet werden. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt noch leben, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Ergänzende Analyse In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie definiert als Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie dargestellt. Als Folgetherapie werden alle Therapien berücksichtigt (systemische Therapien und/oder Radiotherapien und/oder SZT), denen eine Krankheitsprogression vorausgeht, bzw. im Falle keiner Krankheitsprogression nur die Therapien, die nicht als konditionierende Therapien vor einer SZT gewertet werden. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt noch leben, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum, oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population. ITT: Intention-To-Treat; SZT: Stammzelltransplantation

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 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 204						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (53). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Hauptanalyse

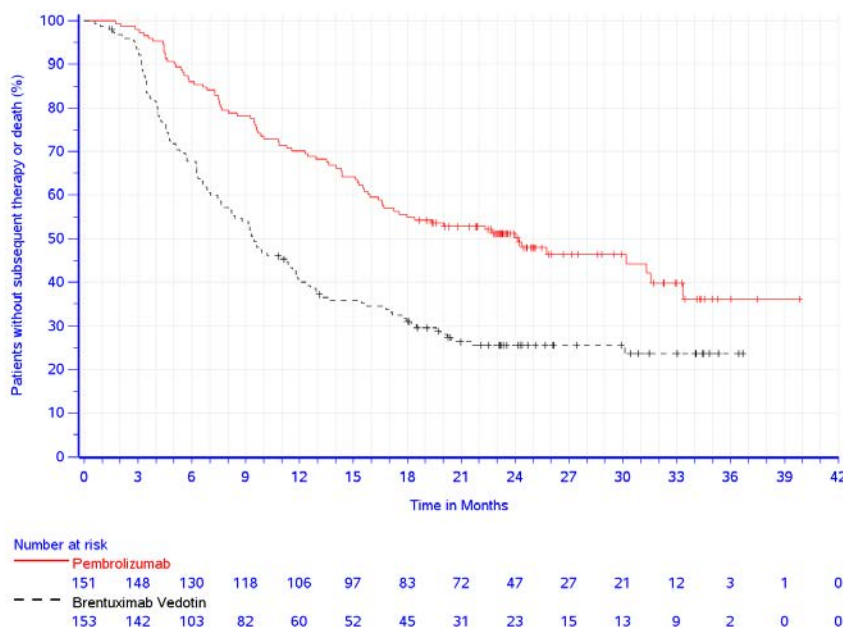
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	151	81 (53,6)	24,2 [16,6; 31,5]	153	112 (73,2)	9,5 [7,6; 11,8]	0,49 [0,37; 0,66]	< 0,001

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin			
	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}
Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)								
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)								
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall								

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 24,2 Monaten und bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten haben, bei 9,5 Monaten (Tabelle 4-43; Abbildung 4-33).



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in der Studie KEYNOTE 204

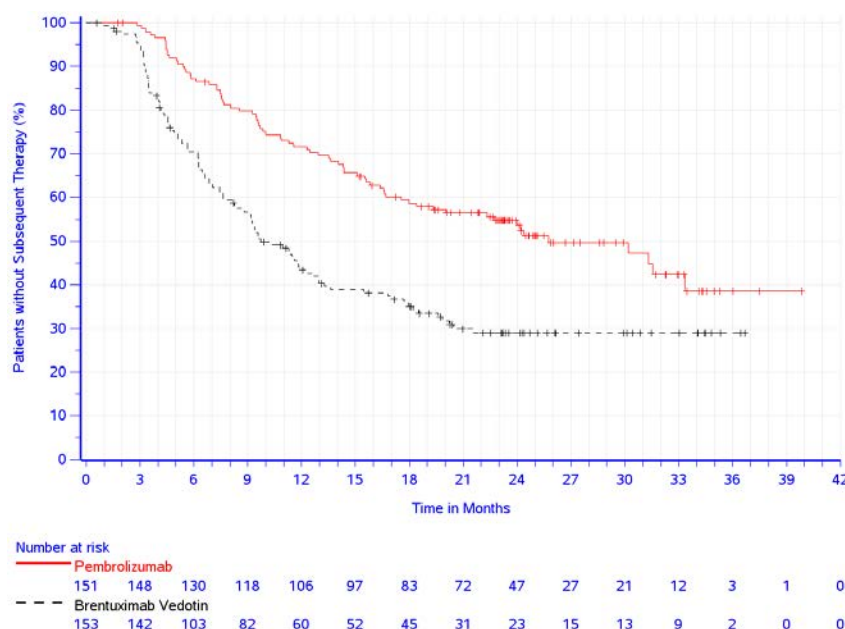
Ergänzende Analyse

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,37; 0,68]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, im Median bei 25,8 Monaten, bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten haben, bei 9,7 Monaten (Tabelle 4-44; Abbildung 4-34).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	151	74 (49,0)	25,8 [18,4; -]	153	101 (66,0)	9,7 [8,2; 12,6]	0,50 [0,37; 0,68]	< 0,001

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 204

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-45) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-46) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-45: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 204

	Studie: KEYNOTE 204 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 151	Brentuximab Vedotin N ^b = 153
Erste Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	69 (45,7)	95 (62,1)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	5 (3,3)	6 (3,9)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Folgetherapie war eine SZT	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	7 (4,6)	11 (7,2)
Haben keine Folgetherapie erhalten	70 (46,4)	41 (26,8)
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat		
SZT: Stammzelltransplantation		

Tabelle 4-46: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 204

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Medikamentenklasse ^b	Pembrolizumab N ^d =151	Brentuximab Vedotin N ^d =153
Medikament ^c		
Patienten mit systemischer erster Folgetherapie	69 (45,70)	95 (62,09)
Vinca-Alkaloide und Analoga	16 (10,60)	22 (14,38)
Vinblastine sulfate	3 (1,99)	11 (7,19)
Vincristin	3 (1,99)	1 (0,65)
Vinorelbin	10 (6,62)	10 (6,54)
Alkylsulfonate	2 (1,32)	8 (5,23)
Busulfan	2 (1,32)	8 (5,23)
Anthracycline und verwandte Substanzen	9 (5,96)	7 (4,58)
doxorubicin	4 (2,65)	2 (1,31)
Doxorubicin Hydrochlorid	3 (1,99)	4 (2,61)
Epirubicin Hydrochlorid	2 (1,32)	0 (0,00)
Mitoxantron Hydrochlorid	0 (0,00)	1 (0,65)
Pixantron	0 (0,00)	1 (0,65)
Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika	0 (0,00)	1 (0,65)
Mesna	0 (0,00)	1 (0,65)
Aziridin	0 (0,00)	3 (1,96)
Thiotepa	0 (0,00)	3 (1,96)
Glukokortikoide	14 (9,27)	26 (16,99)
Dexamethason	7 (4,64)	17 (11,11)
Methylprednisolone	1 (0,66)	4 (2,61)
Methylprednisolone sodium succinate	0 (0,00)	3 (1,96)
Prednisolone	2 (1,32)	3 (1,96)
Prednisone	4 (2,65)	1 (0,65)
Methylhydrazine	5 (3,31)	4 (2,61)
procarbazine	4 (2,65)	3 (1,96)
Procarbazin Hydrochlorid	1 (0,66)	1 (0,65)
Monoklonale Antikörper	55 (36,42)	69 (45,10)
Alemtuzumab	1 (0,66)	0 (0,00)
anti-CD25 Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Pyrrolbenzodiazepin Dimer Konjugat)	0 (0,00)	1 (0,65)
(unspezifischer) anti-LAG-3 Antikörper	4 (2,65)	1 (0,65)
(unspezifischer) anti-PD-L1 Antikörper	1 (0,66)	0 (0,00)
Brentuximab vedotin	51 (33,77)	13 (8,50)
Isatuximab	0 (0,00)	1 (0,65)
Nivolumab	8 (5,30)	33 (21,57)
Obinutuzumab	1 (0,66)	0 (0,00)
Pembrolizumab	3 (1,99)	26 (16,99)
Rituximab	2 (1,32)	2 (1,31)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab	Brentuximab Vedotin
	N ^d =151	N ^d =153
Stickstoffsenf-Analoga	42 (27,81)	47 (30,72)
Bendamustine	19 (12,58)	20 (13,07)
Chlorambucil	0 (0,00)	3 (1,96)
Cyclophosphamide	12 (7,95)	17 (11,11)
Ifosfamide	7 (4,64)	6 (3,92)
Melfhalan	18 (11,92)	21 (13,73)
Nitrosohamstoffe	14 (9,27)	16 (10,46)
Carmustine	12 (7,95)	14 (9,15)
Lomustine	1 (0,66)	1 (0,65)
Ranimustin	1 (0,66)	1 (0,65)
Andere Aminoglykoside	0 (0,00)	1 (0,65)
Gentamicinsulfat	0 (0,00)	1 (0,65)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,66)	5 (3,27)
(unspezifischer) MCL1 Inhibitor	0 (0,00)	1 (0,65)
Dacarbazin	1 (0,66)	3 (1,96)
Panobinostat	0 (0,00)	1 (0,65)
Andere zytotoxische Antibiotika	1 (0,66)	2 (1,31)
Bleomycin	1 (0,66)	2 (1,31)
Andere Immunstimulantien	1 (0,66)	0 (0,00)
Autologe umgelenkte CD30 chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen	1 (0,66)	0 (0,00)
Andere Immunsuppressiva	1 (0,66)	0 (0,00)
Lenalidomid	1 (0,66)	0 (0,00)
Platinverbindungen	9 (5,96)	18 (11,76)
Carboplatin	2 (1,32)	4 (2,61)
Cisplatin	6 (3,97)	14 (9,15)
Oxaliplatin	2 (1,32)	0 (0,00)
Podophyllotoxin Derivate	23 (15,23)	27 (17,65)
Etoposid	23 (15,23)	27 (17,65)
Proteinkinase Inhibitoren	0 (0,00)	1 (0,65)
Ibrutinib	0 (0,00)	1 (0,65)
Purinanaloga	7 (4,64)	10 (6,54)
Clofarabin	0 (0,00)	2 (1,31)
Fludarabine phosphate	7 (4,64)	8 (5,23)
Pyrimidin Analoga	28 (18,54)	36 (23,53)
Azacitidin	0 (0,00)	1 (0,65)
Cytarabine	16 (10,60)	21 (13,73)
Gemcitabin	15 (9,93)	20 (13,07)
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
b: Eine spezifische Kategorie erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Spalten > 0 % ist. 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		

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.

4.3.1.3.1.1.2 Rate an SZT als Folgetherapie - RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Rate an SZT als Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	Die <u>Rate an SZT als Folgetherapie</u> ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer SZT als Folgetherapie nach Behandlungsende (Therapieabbruch oder Studienabschluss). Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention-To-Treat; SZT: Stammzelltransplantation	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 204						
Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (53). Sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rate an SZT als Folgetherapie als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
SZT als Folgetherapie	151	43 (28,5)	153	45 (29,4)	0,97 [0,69; 1,37]	0,864	-0,86 [-10,86; 9,03]

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen & Nurminen, stratifiziert nach vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; SZT: Stammzelltransplantation

Der Anteil der Patienten mit einer SZT als Folgetherapie ist in beiden Studienarmen vergleichbar (28,5 % im Interventionsarm; 29,4 % im Kontrollarm). Für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie zeigt sich demnach kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 95 %-KI: 0,97 [0,69; 1,37]; p = 0,864) von Pembrolizumab (Tabelle 4-49).

Bis zum Datenschnitt des 16. Januar 2020 bekamen in der Studie KEYNOTE 204 29 (19,2 %) Patienten nach Therapie mit Pembrolizumab und 32 (20,9 %) Patienten nach Therapie mit Brentuximab Vedotin eine auto-SZT. Eine allo-SZT bekamen 13 (8,6 %) Patienten nach Therapie mit Pembrolizumab und 11 (7,2 %) Patienten nach Therapie mit Brentuximab Vedotin. Eine auto- und eine allo-SZT bekam ein (0,7 %) Patient nach Therapie mit Pembrolizumab und zwei (1,3 %) Patienten nach Therapie mit Brentuximab Vedotin.

Von den Patienten, die eine SZT als Folgetherapie erhielten, bekamen 17 (39,5 %) Patienten im Pembrolizumab-Arm und 16 (35,6 %) Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm diese direkt im Anschluss an die Studientherapie (mit vorangegangener konditionierender Therapie).

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.

4.3.1.3.1.1.3 Objektive Ansprechrates und Komplette Remission – 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 Objektive Ansprechrates und Komplette Remission

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	Die <u>Objektive Ansprechrates</u> ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß IWG-Kriterien 2007 (52). Für die Auswertung wird eine Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT nicht miteingeschlossen (gemäß Protokoll). Die <u>Komplette Remission</u> ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß IWG-Kriterien 2007 (52). Für die Auswertung wird eine Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT nicht miteingeschlossen (gemäß Protokoll). Die komplette Remission wird für alle Patienten, sowie für die Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn dargestellt. Ergänzend werden die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens sowohl für die Objektive Ansprechrates als auch für die Komplette Remission gezeigt. Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten dokumentierten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) haben, welches direkt nach mindestens zwei fehlenden Krankheitsbewertungen auftrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den fehlenden Krankheitsbewertungen zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert, bzw. für Patienten, die auf eine Folgetherapie wechselten, zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patienten ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß IWG-Kriterien 2007 (52) hatten. Für die Auswertungen wird eine Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT nicht miteingeschlossen (gemäß Protokoll). Ergänzend zu der primären Analyse wird eine weitere Analyse zum Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission dargestellt, welche die Bewertung anhand der Lugano-Kriterien (66) heranzieht. Diese ergänzenden Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population. Allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ITT: Intention-to-Treat; IWG: International Working Group

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 Objektive Ansprechrates und Komplette Remission 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 204						
Objektive Ansprechrates	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Komplette Remission	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß objektiven IWG-Kriterien 2007. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Objektive Ansprechrates und Komplette Remission als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission die Ergebnisse für die Objektive Ansprechrates und die Ergebnisse für die Komplette Remission für alle Patienten, sowie für die Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn dargestellt.

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
Studie: KEYNOTE 204 ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Objektive Ansprechrate ^f	151	99 (65,6)	153	83 (54,2)	1,21 [1,00; 1,45]	0,046	11,29 [0,25; 22,08]

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020

b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat

c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

e: Methode nach Miettinen & Nurminen, stratifiziert nach vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)

f: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und ausschließlich der Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BICR: Blinded Independent Central Review; HL: Hodgkin-Lymphom; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt im Interventionsarm bei 65,6 % und im Kontrollarm bei 54,2 %. Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (RR [95 %-KI]: 1,21 [1,00¹⁹; 1,45]; $p = 0,046$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-52). Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt des 16. Januar 2020 kam es in der Studie KEYNOTE 204 bei 37 Patienten (24,5 %) zu einem kompletten und bei 62 Patienten (41,1 %) zu einem partiellen Ansprechen im Interventionsarm. Im Kontrollarm war dies für 37 (24,2 %), bzw. 46 (30,1 %) der Patienten der Fall.

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (16. Januar 2020) beträgt die mediane Zeit bis zum objektiven Ansprechen 2,8 Monate im Interventionsarm und im Kontrollarm. Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens (komplettes oder partielles Ansprechen) beträgt 11,8 Monate im Interventionsarm und 6,1 Monate im Kontrollarm. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer eines objektiven Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 41 Patienten (49,6 % gem. Kaplan-Meier Methode) im Interventionsarm höher als mit 20 Patienten (34,3 % gem. Kaplan-Meier Methode) im Kontrollarm. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer eines objektiven Ansprechens ≥ 18 Monate ist mit 28 Patienten (40,4 % gem. Kaplan-Meier Methode) im Interventionsarm höher als mit 10 Patienten (23,4 % gem. Kaplan-Meier Methode) im Kontrollarm.

¹⁹ 1,003

Komplette Remission

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Komplette Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Komplette Remission ^f	151	37 (24,5)	153	37 (24,2)	1,01 [0,68; 1,50]	0,961	0,24 [-9,50; 9,93]

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat
c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Methode nach Miettinen & Nurminen, stratifiziert nach vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
f: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und ausschließlich der Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT. Die Komplette Remission schließt Patienten mit einem kompletten Ansprechen ein
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BICR: Blinded Independent Central Review; HL: Hodgkin-Lymphom; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall

Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt des 16. Januar 2020 kam es in der Studie KEYNOTE 204 bei 37 Patienten (24,5 %) im Interventionsarm und bei 37 Patienten (24,2 %) im Kontrollarm zu einer kompletten Remission. Für den Endpunkt Komplette Remission zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,68; 1,50]; $p = 0,961$) zwischen Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin (Tabelle 4-53).

Zeit bis zur kompletten Remission und Dauer der kompletten Remission

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (16. Januar 2020) beträgt die mediane Zeit bis zur kompletten Remission 2,9 Monate im Interventionsarm und 2,8 Monate im Kontrollarm. Die mediane Dauer der kompletten Remission (komplettes Ansprechen) beträgt 24,9 Monate im Interventionsarm und 11,3 Monate im Kontrollarm. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer der kompletten Remission ≥ 12 Monate ist mit 18 Patienten (63,0 % gem. Kaplan-Meier Methode) im Interventionsarm höher als mit 11 Patienten (48,8 % gem. Kaplan-Meier Methode) im Kontrollarm.

Komplette Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Komplette Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
Komplette Remission ^f	43	7 (16,3)	36	5 (13,9)	1,06 [0,38; 2,93]	0,917	0,85 [-17,00; 17,78]

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab	Brentuximab Vedotin	Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Adjustierte Risikodifferenz ^e [95 %-KI]
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat; mit B-Symptome zu Studienbeginn c: Berechnung des Peto-Odds Ratios statt des Mantel-Haenszel-Relativen Risikos, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) e: Methode nach Miettinen & Nurminen, stratifiziert nach vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) f: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und ausschließlich der Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT. Die Komplette Remission schließt Patienten mit einem kompletten Ansprechen ein allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BICR: Blinded Independent Central Review; HL: Hodgkin-Lymphom; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall					

Für die Analyse wurden lediglich Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn eingeschlossen, welche 43 Patienten im Interventionsarm und 36 Patienten im Kontrollarm einschließen. Es wurde weiterhin die ITT-Population herangezogen, um konsistent zum Endpunkt Komplette Remission unabhängig von der B-Symptomatik zu sein.

Im Zeitraum von Randomisierung bis zum Datenschnitt des 16. Januar 2020 kam es in der Studie KEYNOTE 204 im Interventionsarm bei 7 von 43 Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn (16,3 %) zu einer kompletten Remission. Im Kontrollarm war dies bei 5 von 36 Patienten (13,9 %) der Fall. Für den Endpunkt Komplette Remission zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,38; 2,93]; $p = 0,917$) zwischen Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin (Tabelle 4-54).

Ergänzende Analysen

Ergänzend zu der primären Analyse werden die Analysen zu den Endpunkten Objektive Ansprechrates und Komplette Remission mit Bewertung anhand der Lugano-Kriterien im Anhang 4-G dargestellt. Die ergänzenden Analysen zeigen konsistente Ergebnisse zu den primären Analysen.

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.

4.3.1.3.1.1.4 Ergänzende Morbiditätsendpunkte – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die primäre Analyse bezieht die Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT mit ein. Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, welches direkt nach mindestens zwei fehlenden Krankheitsbewertungen auftrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den fehlenden Krankheitsbewertungen zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert, bzw. für Patienten, die auf eine Folgetherapie wechselten, zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie. Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Bewertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß IWG-Kriterien 2007 (52). Ergänzend zu der primären Analyse werden zwei weitere Analysen zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben dargestellt. Zum einen wird die sekundäre Analyse dargestellt, welche die Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT nicht miteinschließt. Zum anderen wird die Bewertung anhand der Lugano-Kriterien (66) in Anhang 4-G dargestellt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
Allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ITT: Intention-to-Treat; IWG: International Working Group	

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den ergänzenden Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 204						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der ergänzende Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß objektiven IWG-Kriterien 2007. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Progressionsfreies Überleben als niedrig bewertet.

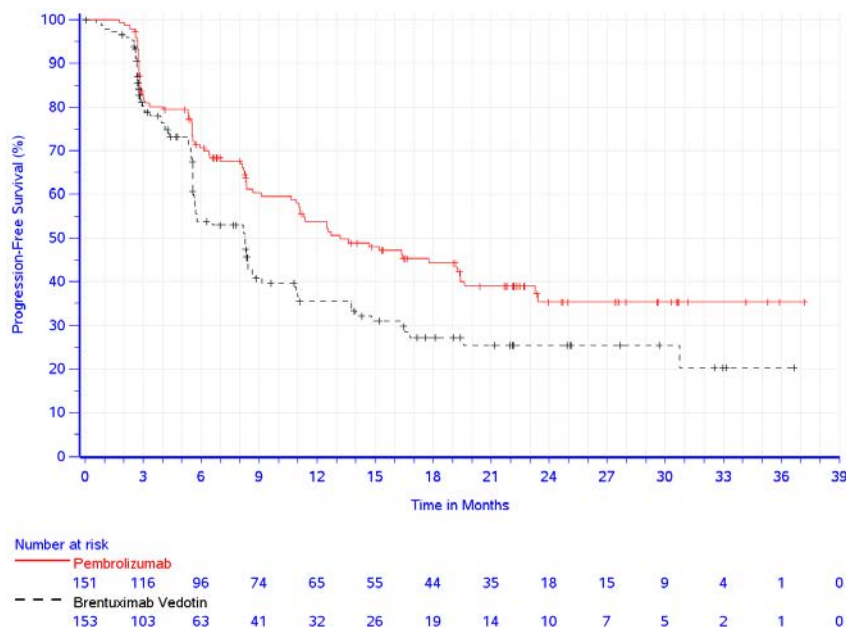
Stellen Sie die Ergebnisse für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Progressionsfreies Überleben (BICR, Primäre Analyse ^h)	151	81 (53,6)	13,2 [10,9; 19,4]	153	88 (57,5)	8,3 [5,7; 8,8]	0,65 [0,48; 0,88]	0,006

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
f: Die primäre Analyse des Endpunkts Progressionsfreie Überleben erfolgt durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und bezieht die Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT mit ein
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BICR: Blinded Independent Central Review; HL: Hodgkin-Lymphom; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,48; 0,88]; p = 0,006) zugunsten von Pembrolizumab. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 13,2 Monate im Interventionsarm und 8,3 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-57, Abbildung 4-35). Die Rate des Progressionsfreien Überlebens liegt bei 70,69 % zu Monat 6, bei 53,89 % zu Monat 12 und bei 44,36 % zu Monat 18 für Pembrolizumab. Für Brentuximab Vedotin liegt die Rate des Progressionsfreien Überlebens bei 53,83 % zu Monat 6, bei 35,60 % zu Monat 12 und bei 27,20 % zu Monat 18.



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 204

Ergänzende Analysen

Ergänzend zu der primären Analyse wird die sekundäre Analyse zu dem Endpunkt Progressionsfreies Überleben, welche die Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT nicht miteinschließt, im Anhang 4-G dargestellt. Die Auswertung des progressionsfreien Überlebens mit Bewertung anhand der Lugano-Kriterien wird ebenfalls im Anhang 4-G abgelegt. Beide ergänzenden Analysen zeigen konsistente Ergebnisse zur primären Analyse.

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 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 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die fünf Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragenbogens Version 3.0 herangezogen. Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu fünf verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer siebenstufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (74) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass 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 (18). Hauptanalyse <u>Zeit bis zur ersten Verschlechterung:</u> Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung. Ergänzende Analysen <u>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I):</u> Die bestätigte Verschlechterung (Definition I) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung. Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren Erhebung verschlechtert. Es wird also davon ausgegangen, dass z. B. das Ende der Studienbehandlung, unabhängig von den Gründen, die vorangegangene Verschlechterung bestätigt. <u>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II):</u> Die bestätigte Verschlechterung (Definition II) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung. Diese wird für die präspezifizierten Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus, Körperliche Funktion) gemäß Protokoll dargestellt. Für den EORTC QLQ-C30 wird eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte als klinisch relevant erachtet und für die Analysen herangezogen. Das bedeutet der Wert muss im Vergleich zu Baseline um mindestens 10 Punkte für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen sinken. Das Vorgehen der Ereigniszeitanalysen der patientenberichteten Endpunkte basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Werte zu Baseline werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).

Auswertung über den Studienverlauf

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf.

Der EORTC QLQ-C30 wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 6, 12, 18, 24, 36 und maximal bis Woche 48 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach Therapieabbruch im Rahmen des Safety-Follow-Up erhoben.

Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet.

Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.

(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil

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 4-59: 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 204						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen Symptomskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Rücklaufquoten (Compliance gemäß Protokoll) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind prinzipiell positiv zu bewerten und liegen von Baseline bis Woche 48 zwischen 95,2 % und 77,1 %. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch Krankheitsprogressionen erklären. Eine detaillierte Übersicht über die Rücklaufquoten inkl. der Gründe für das Fehlen von Werten des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

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.

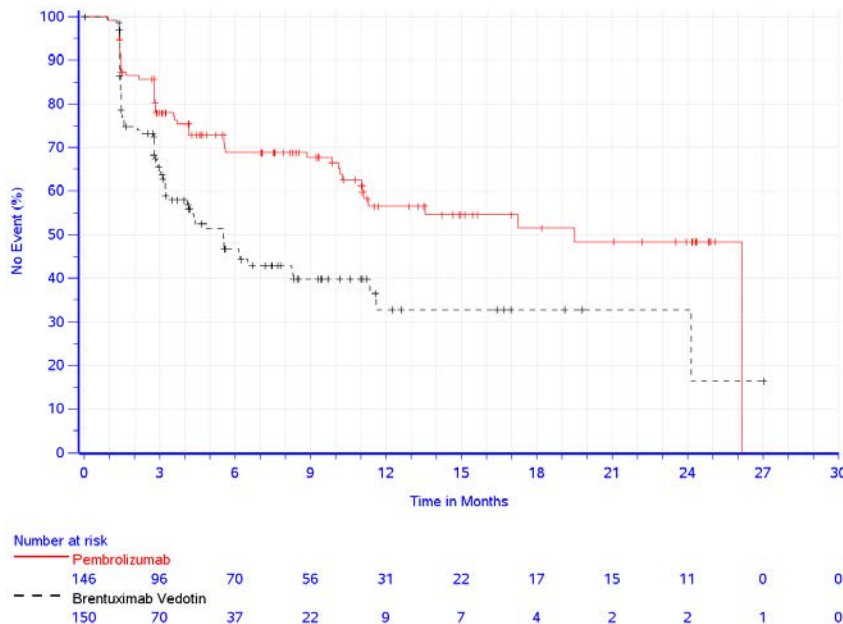
Hauptanalyse

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	146	52 (35,6)	19,5 [11,1; 26,2]	150	70 (46,7)	5,5 [3,2; 8,3]	0,49 [0,34; 0,72]	< 0,001
Körperliche Funktion	146	46 (31,5)	24,7 [13,6; -]	150	64 (42,7)	7,5 [5,6; 10,5]	0,48 [0,32; 0,71]	< 0,001
Rollenfunktion	146	58 (39,7)	11,1 [7,1; -]	150	80 (53,3)	4,4 [3,0; 5,8]	0,52 [0,37; 0,74]	< 0,001
Emotionale Funktion	146	44 (30,1)	25,7 [24,0; -]	150	65 (43,3)	6,2 [4,5; 10,5]	0,45 [0,30; 0,66]	< 0,001
Kognitive Funktion	146	62 (42,5)	13,1 [5,8; -]	150	65 (43,3)	5,8 [4,2; 11,7]	0,75 [0,52; 1,07]	0,108
Soziale Funktion	146	54 (37,0)	17,0 [13,3; -]	150	63 (42,0)	5,7 [4,2; 11,1]	0,52 [0,35; 0,76]	< 0,001
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020								
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set								
c: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und								

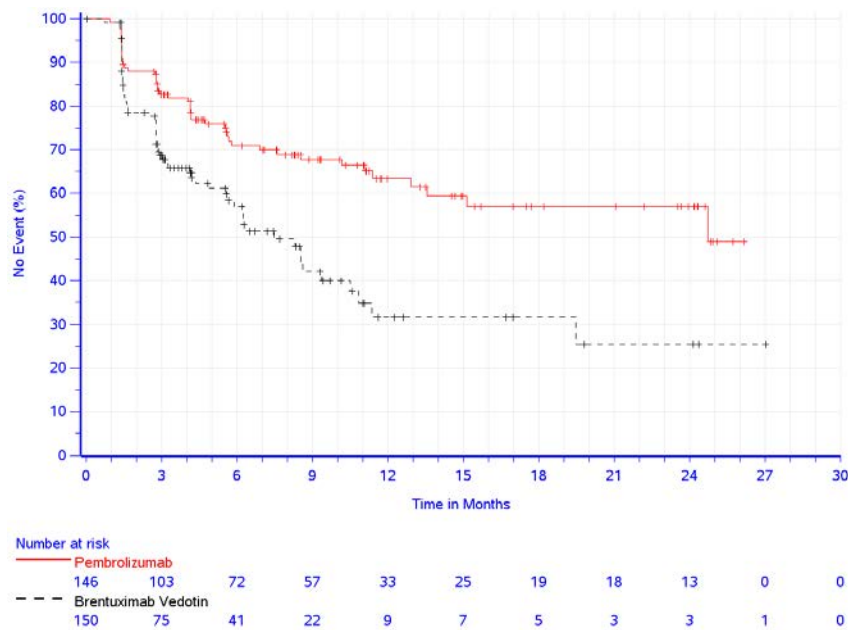
Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	Patienten mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)						
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)						
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall						

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 beim Globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,34; 0,72]; $p < 0,001$) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,32; 0,71]; $p < 0,001$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,37; 0,74]; $p < 0,001$), Emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,30; 0,66]; $p < 0,001$) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,35; 0,76]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-60, Abbildung 4-36 bis Abbildung 4-39, Abbildung 4-41). In der Funktionsskala Kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-60 und Abbildung 4-40).



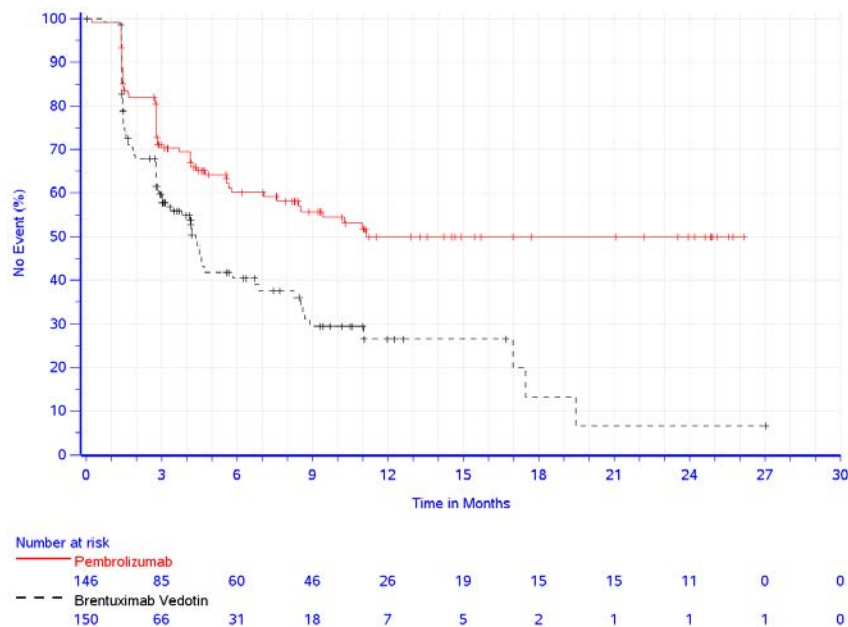
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



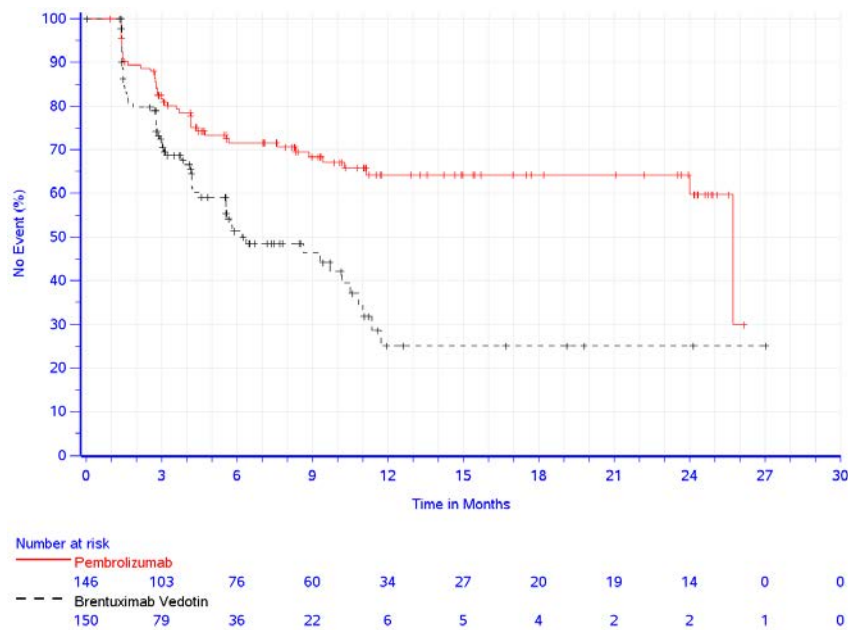
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



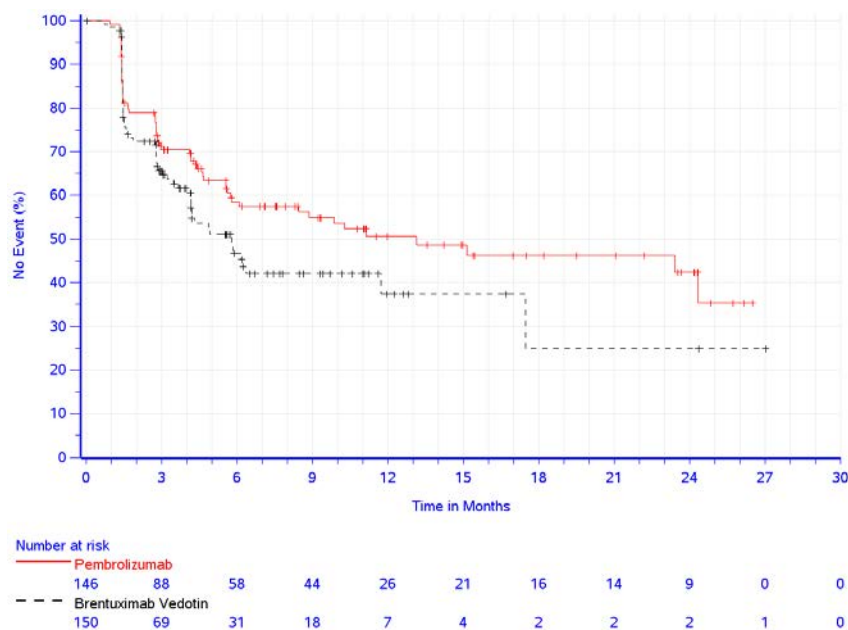
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



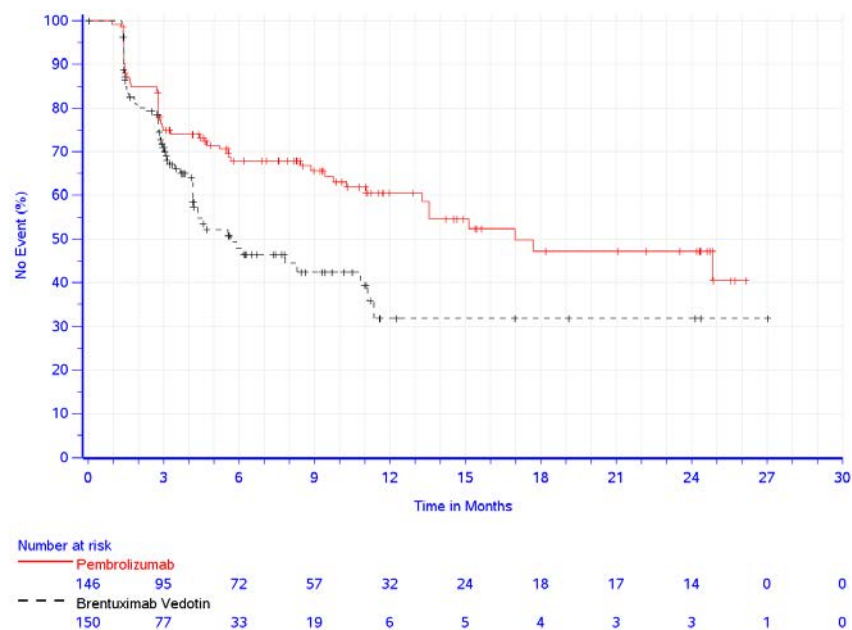
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204

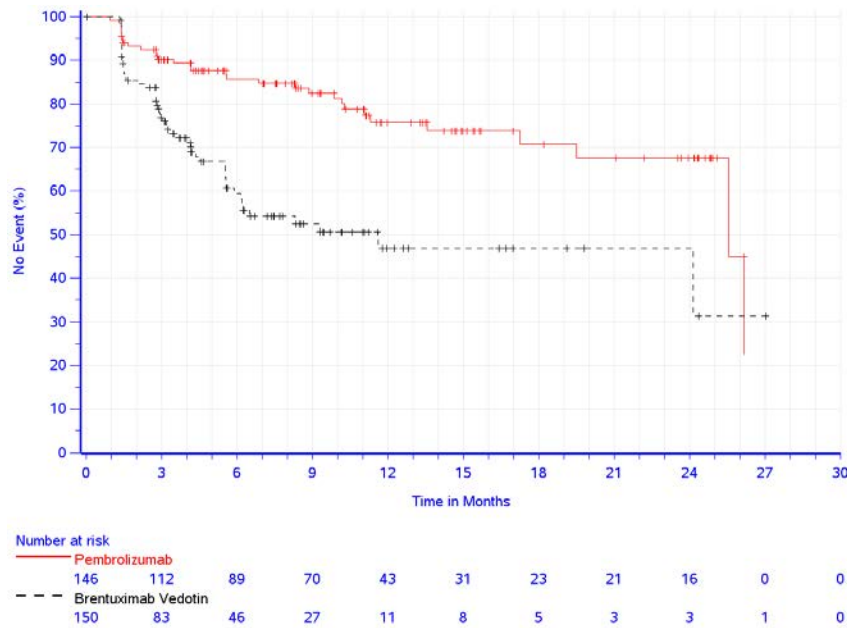
Ergänzende Analysen

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	146	31 (21,2)	25,6 [25,6; -]	150	53 (35,3)	11,6 [5,9; -]	0,37 [0,23; 0,59]	< 0,001
Körperliche Funktion	146	41 (28,1)	26,5 [15,1; 26,5]	150	48 (32,0)	10,5 [7,5; -]	0,52 [0,34; 0,81]	0,004
Rollenfunktion	146	38 (26,0)	Nicht erreicht [24,4; -]	150	62 (41,3)	6,7 [4,6; 17,0]	0,42 [0,28; 0,64]	< 0,001
Emotionale Funktion	146	29 (19,9)	25,7 [25,7; -]	150	45 (30,0)	10,5 [8,6; -]	0,39 [0,24; 0,64]	< 0,001
Kognitive Funktion	146	47 (32,2)	24,3 [15,1; -]	150	47 (31,3)	17,5 [6,1; -]	0,74 [0,49; 1,13]	0,167
Soziale Funktion	146	41 (28,1)	24,8 [15,1; -]	150	51 (34,0)	10,8 [6,4; -]	0,45 [0,29; 0,70]	< 0,001
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020								
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set								
c: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen. Die bestätigte Verschlechterung (Definition I) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung. Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren Erhebung verschlechtert								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)								
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)								
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall								

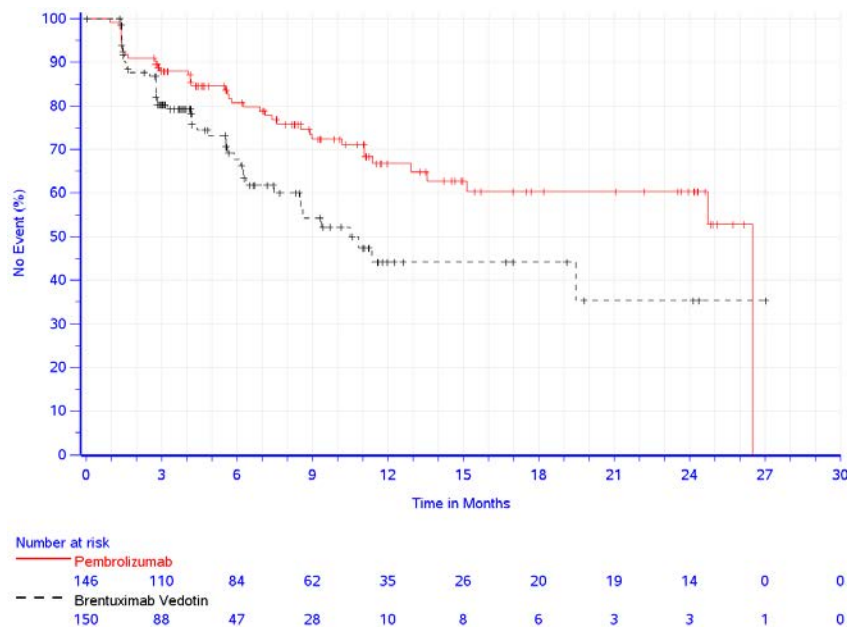
Für die ergänzenden Analysen des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 beim Globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,23; 0,59]; $p < 0,001$) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,34; 0,81]; $p = 0,004$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,28; 0,64]; $p < 0,001$), Emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,24; 0,64]; $p < 0,001$) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,29; 0,70]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-61, Abbildung 4-42 bis Abbildung 4-45, Abbildung 4-47). In der Funktionsskala Kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-61 und Abbildung 4-46).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.



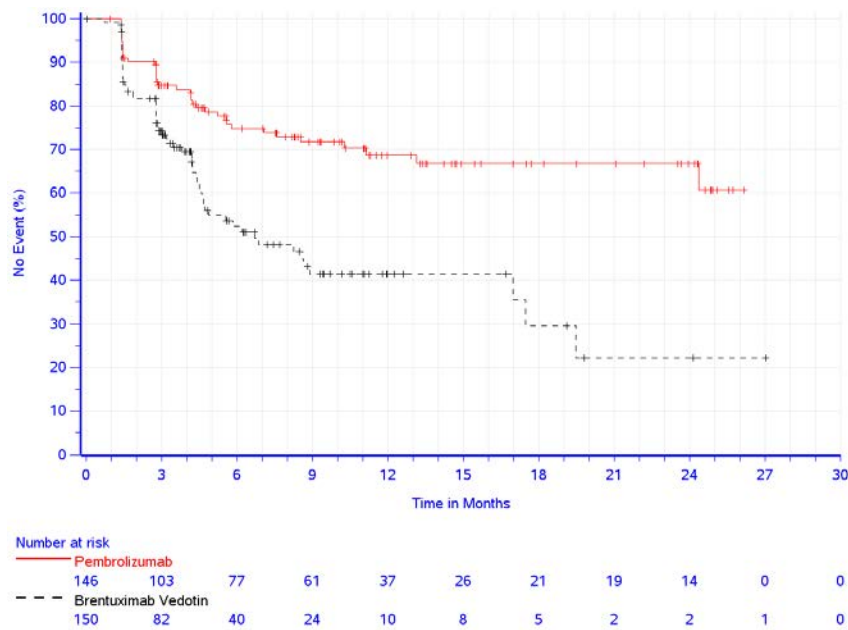
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



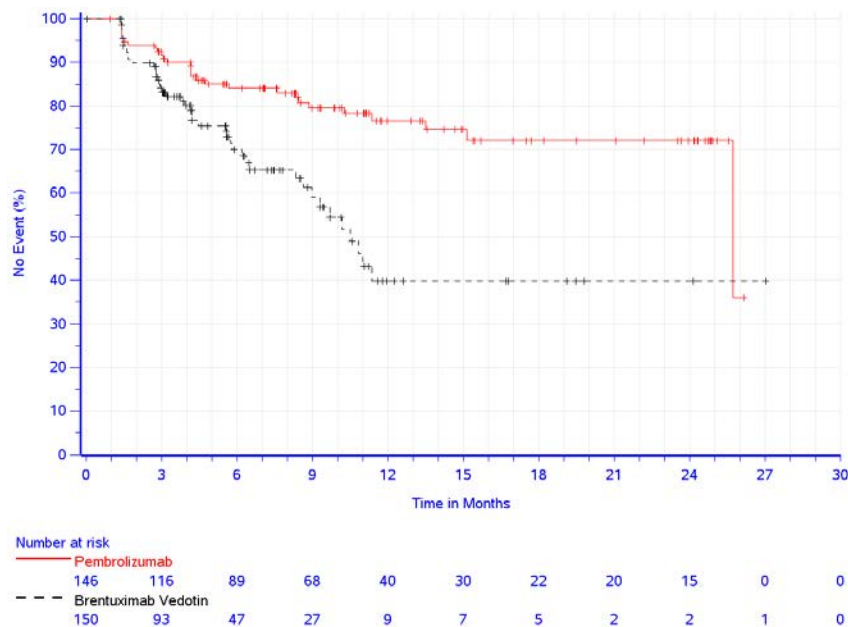
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



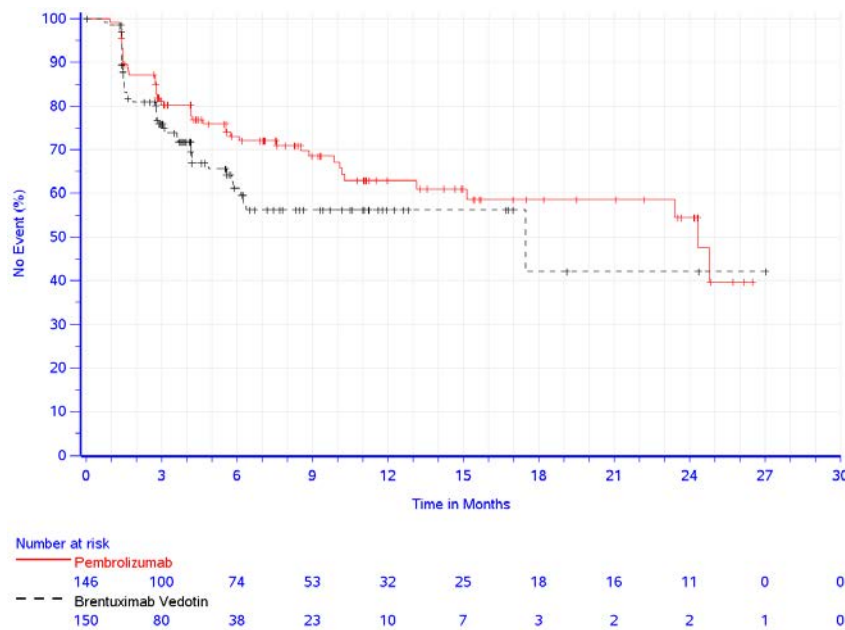
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



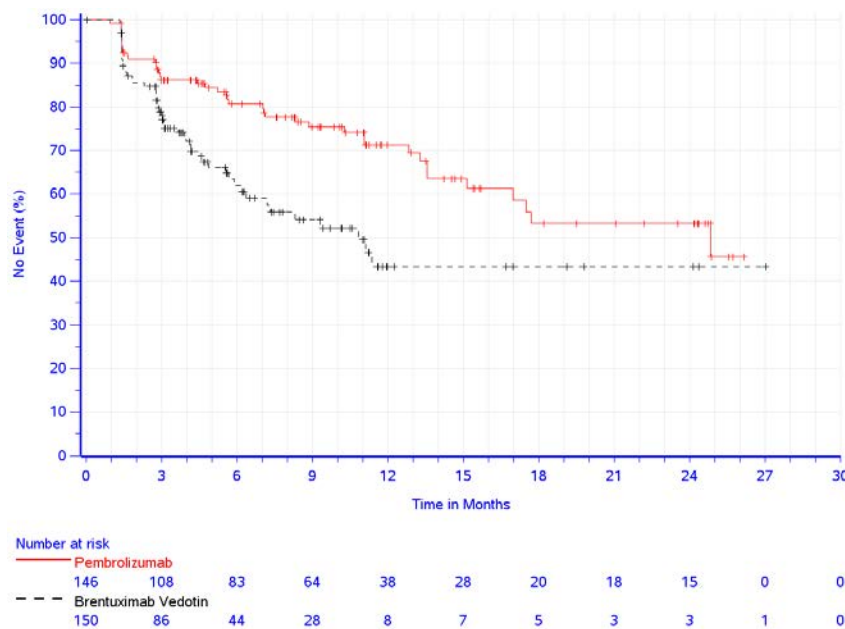
Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



Database Cutoff Date: 16JAN2020

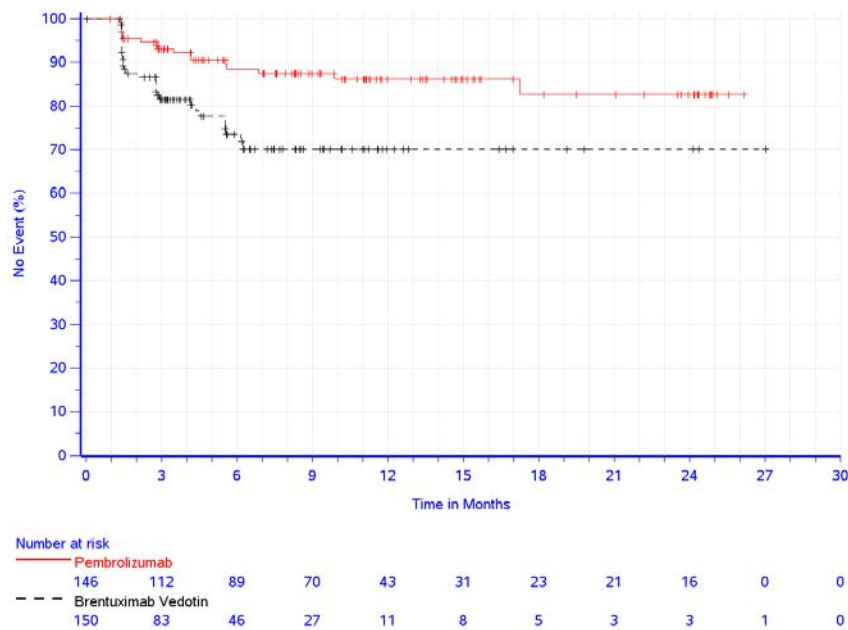
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	146	17 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	150	31 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,22; 0,74]	0,003
Körperliche Funktion	146	24 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	150	31 (20,7)	Nicht erreicht [11,4; -]	0,56 [0,32; 0,97]	0,037
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020								
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set								
c: Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen. Die bestätigte Verschlechterung (Definition II) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie)								
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)								
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall								

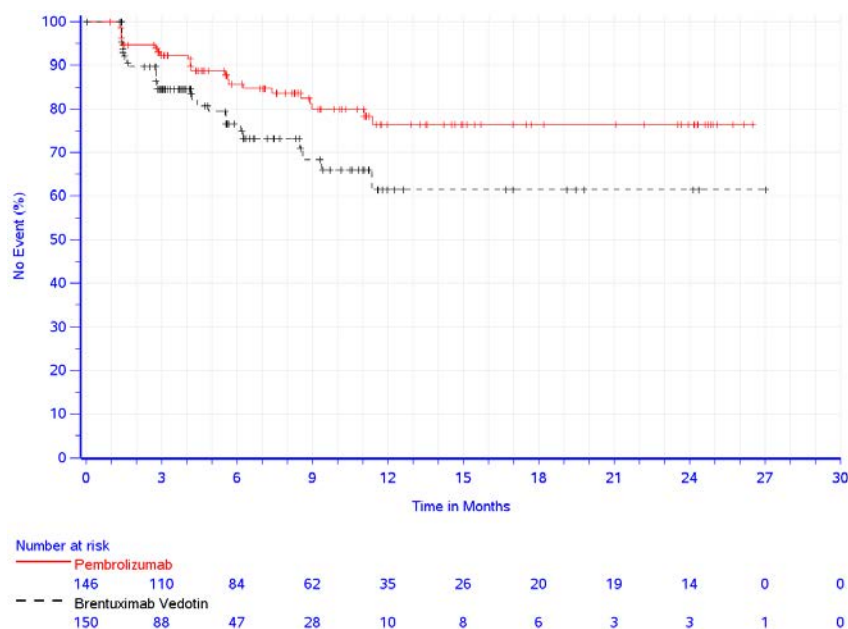
Für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) um mindestens 10 Punkte lässt sich in dem globalen Gesundheitsstatus und in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikantes Ergebnis (Globaler Gesundheitsstatus: HR [95 %-KI]: 0,40 [0,22; 0,74]; p = 0,003; Körperliche Funktion: HR [95 %-KI]: 0,56 [0,32; 0,97]; p = 0,037) zugunsten von Pembrolizumab feststellen (Tabelle 4-62 und Abbildung 4-48, Abbildung 4-49).

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 204

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

Tabelle 4-63: Auswertung des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	68,2 (18,1)	67 (20,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	72,5 (17,7)	66,7 (20,3)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	73,5 (16,3)	67,1 (19,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	25; 100	16,7; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	74,1 (19,1)	67,1 (21,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	8,3; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	76,5 (16,9)	69,1 (17,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	75 (58,3; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	77,4 (18,5)	70,6 (18,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	75 (58,3; 83,3)
Min, Max	8,3; 100	25; 100
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	74,5 (22,2)	64,8 (19,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
a: Ein höherer Wert weist auf einen besseren Gesundheitsstatus hin (d.h. auf einen besseren Zustand des Patienten). b: Datenschnitt: 16. Januar 2020 c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung		

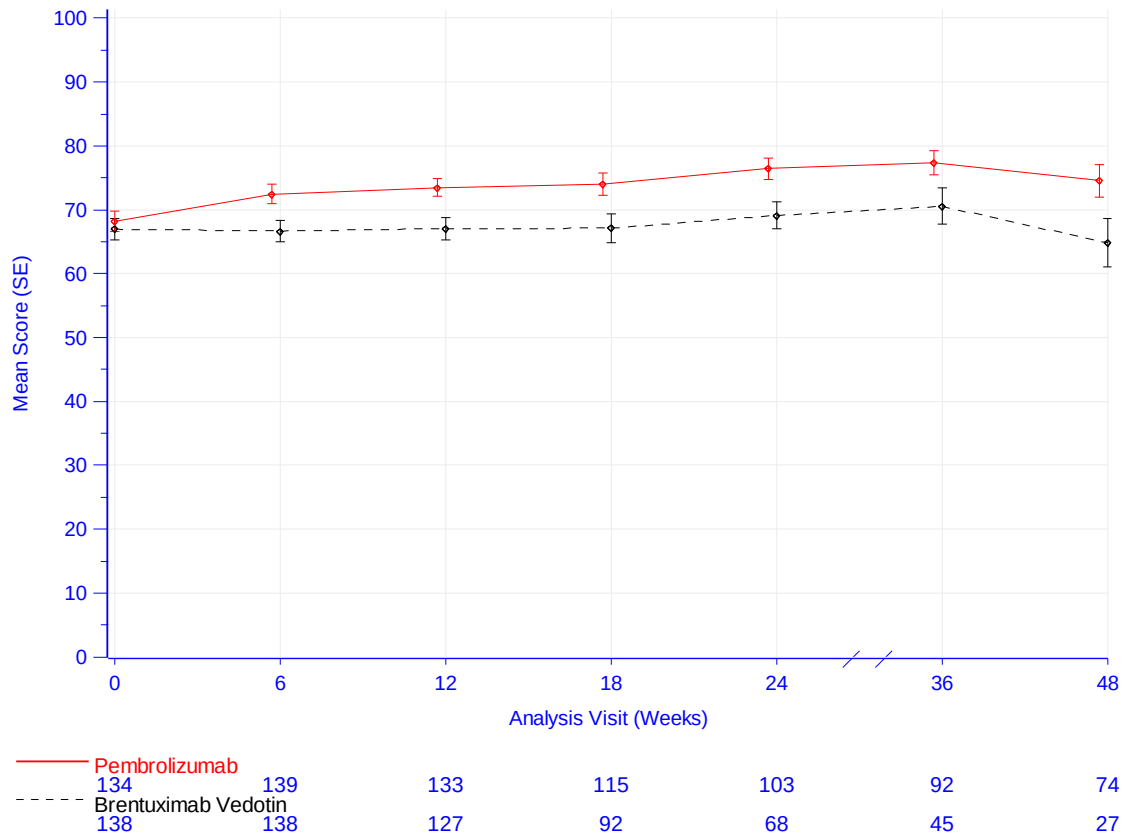


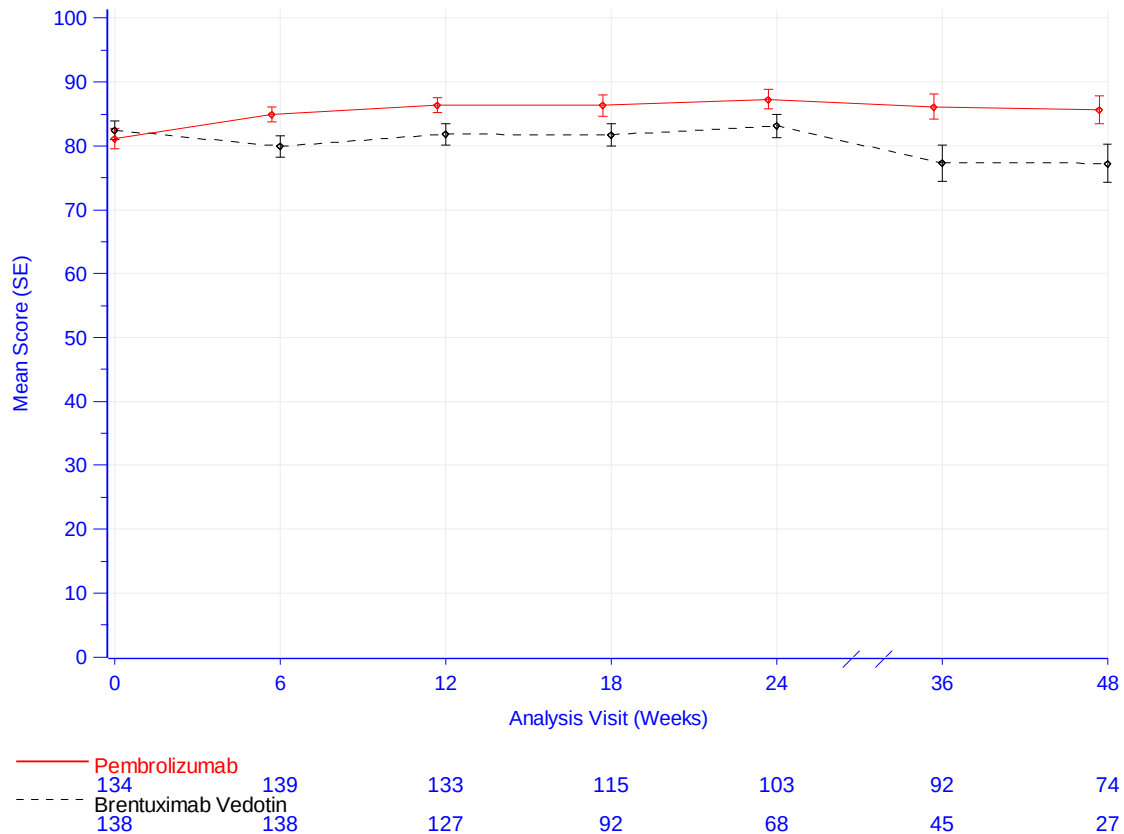
Abbildung 4-50: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-63 und Abbildung 4-50 ist ersichtlich, dass die Werte des globalen Gesundheitsstatus für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, schon ab Woche 6 auseinandergehen. Wohingegen die Werte im Kontrollarm nahezu konstant beim Ausgangswert verbleiben, verbessern sich die Werte im Interventionsarm leicht. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-64: Auswertung der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC Funktion ^a	QLQ-C30	Körperliche	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
			Pembrolizumab	Brentuximab Vedotin
			N ^c = 146	N ^c = 150
Baseline				
N ^d			134	138
Mittelwert (SD)			81,1 (18,8)	82,5 (17,4)
Median (Q1; Q3)			86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max			20; 100	20; 100
Woche 6				
N ^d			139	138
Mittelwert (SD)			84,9 (14,3)	80 (19,4)
Median (Q1; Q3)			86,7 (80; 93,3)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max			26,7; 100	0; 100
Woche 12				
N ^d			133	127
Mittelwert (SD)			86,4 (13,5)	81,8 (18,5)
Median (Q1; Q3)			86,7 (80; 100)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max			33,3; 100	13,3; 100
Woche 18				
N ^d			115	92
Mittelwert (SD)			86,3 (18,3)	81,7 (16,5)
Median (Q1; Q3)			93,3 (80; 100)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max			0; 100	13,3; 100
Woche 24				
N ^d			103	68
Mittelwert (SD)			87,3 (15,3)	83,1 (14,9)
Median (Q1; Q3)			93,3 (80; 100)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max			13,3; 100	40; 100
Woche 36				
N ^d			92	45
Mittelwert (SD)			86,2 (18,5)	77,3 (19,1)
Median (Q1; Q3)			93,3 (80; 100)	80 (66,7; 93,3)
Min, Max			6,7; 100	33,3; 100
Woche 48				
N ^d			74	27
Mittelwert (SD)			85,7 (18,7)	77,3 (15,5)
Median (Q1; Q3)			93,3 (80; 100)	80 (66,7; 86,7)
Min, Max			0; 100	53,3; 100
a: Ein höherer Wert weist auf einen besseren Gesundheitsstatus hin (d.h. auf einen besseren Zustand des Patienten).				
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020				
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set				
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt				
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung				



Database Cutoff Date: 16JAN2020

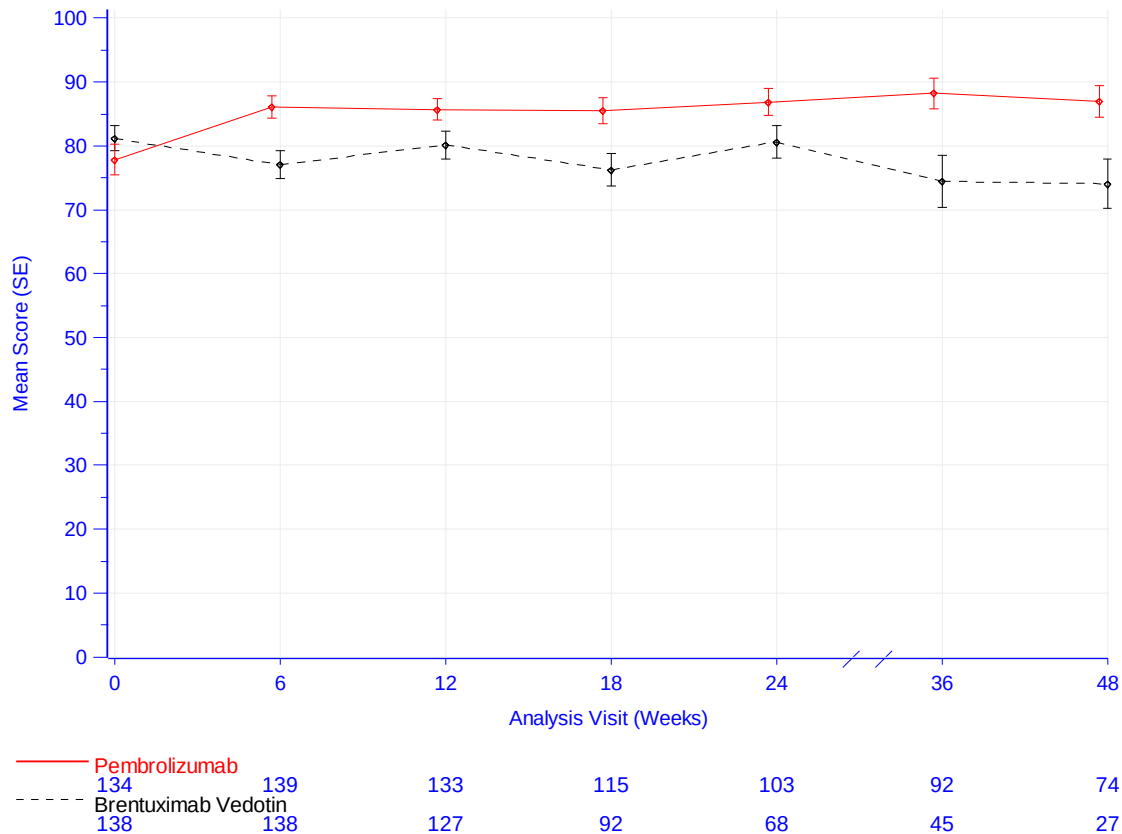
Abbildung 4-51: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-64 und Abbildung 4-51 ist ersichtlich, dass die Werte der Funktionsskala Körperliche Funktion für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, schon ab Woche 6 auseinander gehen. Wohingegen die Werte im Kontrollarm nahezu gleich bleiben, verbessern sich die Werte im Interventionsarm leicht. Die Werte im Interventionsarm bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-65: Auswertung der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	77,9 (28,5)	81,2 (23,1)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	86,1 (19,9)	77,1 (25,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	85,7 (19,6)	80,2 (24,7)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	85,5 (21,6)	76,3 (24,5)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	86,9 (21,8)	80,6 (21,5)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	88,2 (22,7)	74,4 (27,4)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	86,9 (21,6)	74,1 (20,3)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
a: Ein höherer Wert weist auf einen besseren Gesundheitsstatus hin (d.h. auf einen besseren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

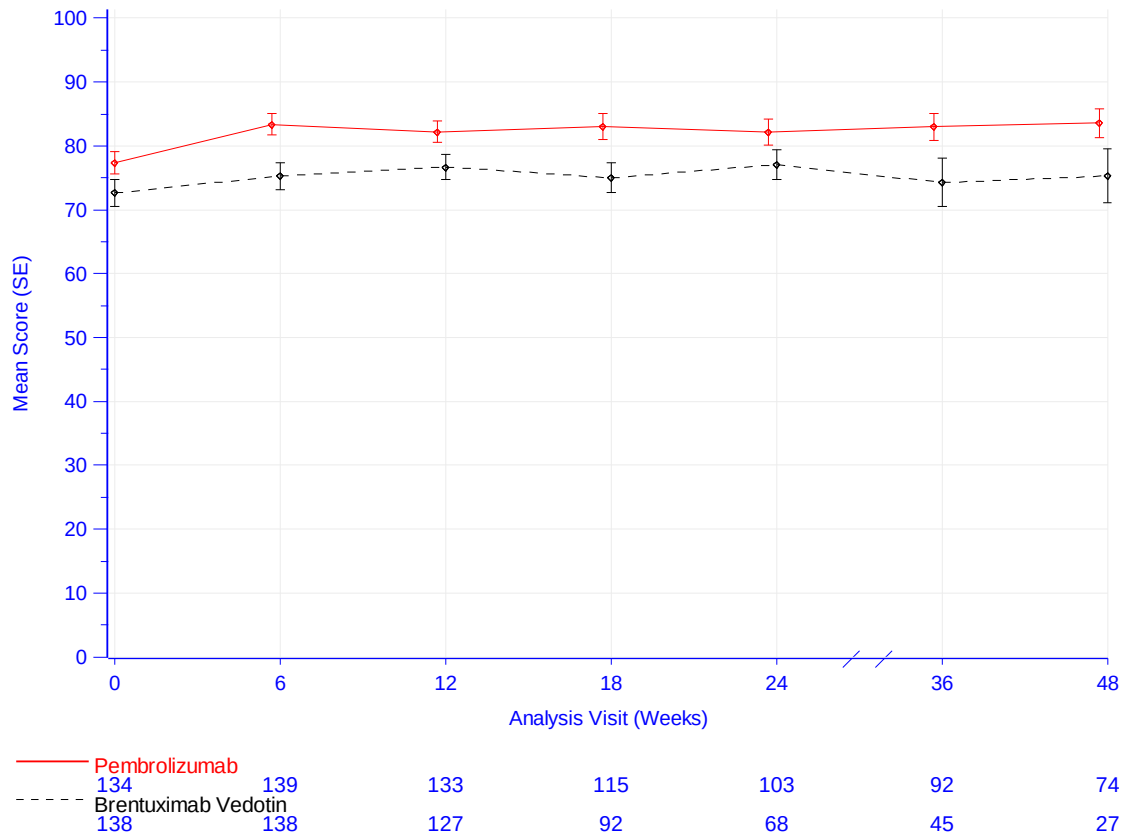
Abbildung 4-52: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-65 und Abbildung 4-52 ist ersichtlich, dass die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, schon ab Woche 6 auseinandergehen. Wohingegen sich die Werte im Kontrollarm leicht verschlechtern, verbessern sich die Werte im Interventionsarm. Die Werte im Interventionsarm bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-66: Auswertung der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	77,4 (21)	72,6 (25,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	75 (58,3; 91,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	83,4 (19,2)	75,3 (24,7)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	82,2 (19,6)	76,7 (22,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75; 100)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	83 (21,8)	75 (22,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	79,2 (66,7; 91,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	82,1 (20,8)	77,1 (19,7)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	79,2 (62,5; 91,7)
Min, Max	16,7; 100	25; 100
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	83 (19,9)	74,3 (25,2)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	75 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	83,6 (18,9)	75,3 (22)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	75 (58,3; 100)
Min, Max	25; 100	33,3; 100
a: Ein höherer Wert weist auf einen besseren Gesundheitsstatus hin (d.h. auf einen besseren Zustand des Patienten). b: Datenschnitt: 16. Januar 2020 c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

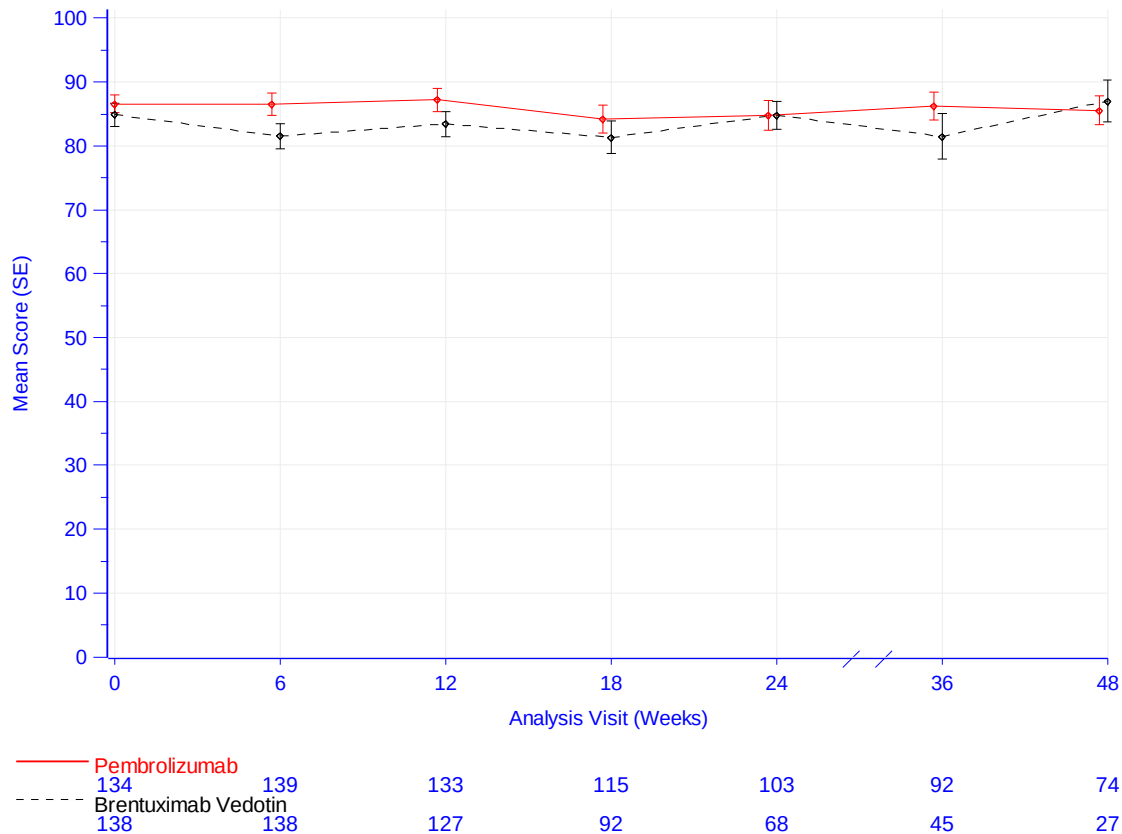
Abbildung 4-53: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-66 und Abbildung 4-53 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, anfangs nahezu gleich verbessern. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-67: Auswertung der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	86,6 (16,2)	84,9 (21,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	86,6 (20,6)	81,5 (23,1)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	87,2 (20,6)	83,5 (22,3)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	84,2 (22,9)	81,3 (24,1)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	84,8 (23)	84,8 (17,7)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	86,2 (20,5)	81,5 (24,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	85,6 (19,4)	87 (16,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	50; 100
a: Ein höherer Wert weist auf einen besseren Gesundheitsstatus hin (d.h. auf einen besseren Zustand des Patienten).		
b: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set		
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

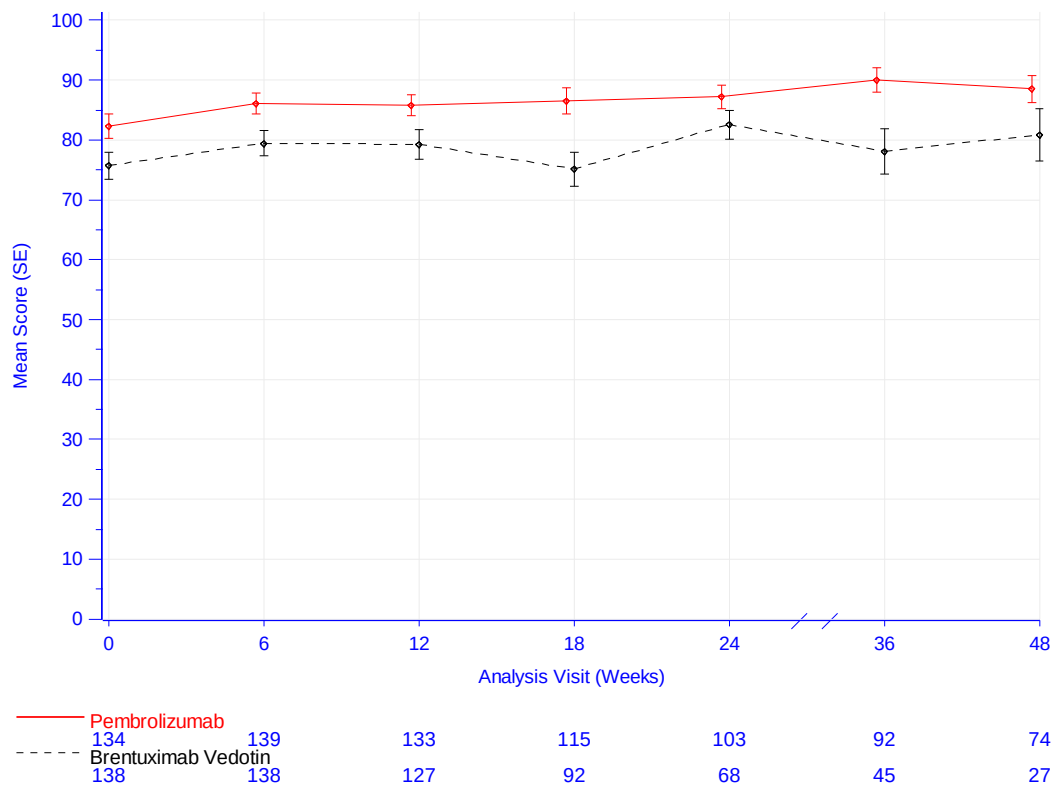
Abbildung 4-54: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-67 und Abbildung 4-54 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, kaum unterscheiden. Die Werte im Interventions- und Kontrollarm bleiben auch im weiteren Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-68: Auswertung der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion ^a	Studie: KEYNOTE 204 ^b	
	Pembrolizumab N ^c = 146	Brentuximab Vedotin N ^c = 150
Baseline		
N ^d	134	138
Mittelwert (SD)	82,3 (24)	75,7 (26,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	139	138
Mittelwert (SD)	86,1 (20,2)	79,5 (24,1)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	133	127
Mittelwert (SD)	85,8 (20,2)	79,3 (27,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	115	92
Mittelwert (SD)	86,5 (23,1)	75,2 (27,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 24		
N ^d	103	68
Mittelwert (SD)	87,2 (19,6)	82,6 (19,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 36		
N ^d	92	45
Mittelwert (SD)	90 (19,3)	78,1 (25,3)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 48		
N ^d	74	27
Mittelwert (SD)	88,5 (19,3)	80,9 (22,5)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
a: Ein höherer Wert weist auf einen besseren Gesundheitsstatus hin (d.h. auf einen besseren Zustand des Patienten). b: Datenschnitt: 16. Januar 2020 c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-55: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 204 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-68 und Abbildung 4-55 ist ersichtlich, dass sich die Ausgangswerte der Funktionsskala Soziale Funktion für die Patienten, die Pembrolizumab erhielten und die Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, leicht unterscheiden. Im weiteren Studienverlauf ist eine leichte Verbesserung in beiden Studienarmen zu erkennen. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Die Auswertungen über den Studienverlauf bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

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

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

4.3.1.3.1.3 Nebenwirkungen – RCT**4.3.1.3.1.3.1 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 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 1-2) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten nicht-schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 1-2 (Version 4.0).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

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 4.0).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

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.

Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.

Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet.

Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.

ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

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

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

Tabelle 4-70: 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 204						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.						
ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Patienten in der ASaT-Population haben die Behandlung erhalten, zu welcher sie randomisiert wurden, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (53). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse gesamt	148	145 (98,0)	1,4 [0,7; 3,0]	152	143 (94,1)	2,5 [1,3; 3,1]	0,97 [0,77; 1,23]	0,826
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	148	44 (29,7)	Nicht erreicht [112,6; -]	152	32 (21,1)	Nicht erreicht [66,6; -]	1,05 [0,66; 1,67]	0,841
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	148	144 (97,3)	1,9 [0,7; 3,1]	152	141 (92,8)	3,1 [1,6; 3,1]	1,03 [0,82; 1,31]	0,784
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	148	65 (43,9)	63,1 [44,4; -]	152	66 (43,4)	45,6 [26,1; 61,7]	0,65 [0,45; 0,92]	0,014
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	148	20 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	27 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,28; 0,91]	0,023
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik 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 204 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,23]; $p = 0,826$) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 1,4 Wochen und bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten haben, bei 2,5 Wochen (Tabelle 4-71; Abbildung 4-56).

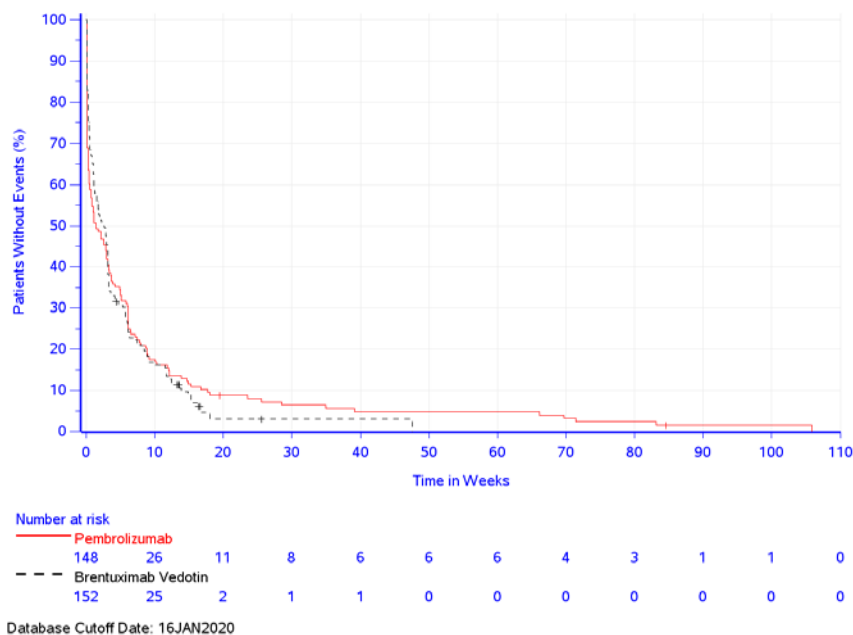


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in der Studie KEYNOTE 204

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,66; 1,67]; $p = 0,841$) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-71; Abbildung 4-57).

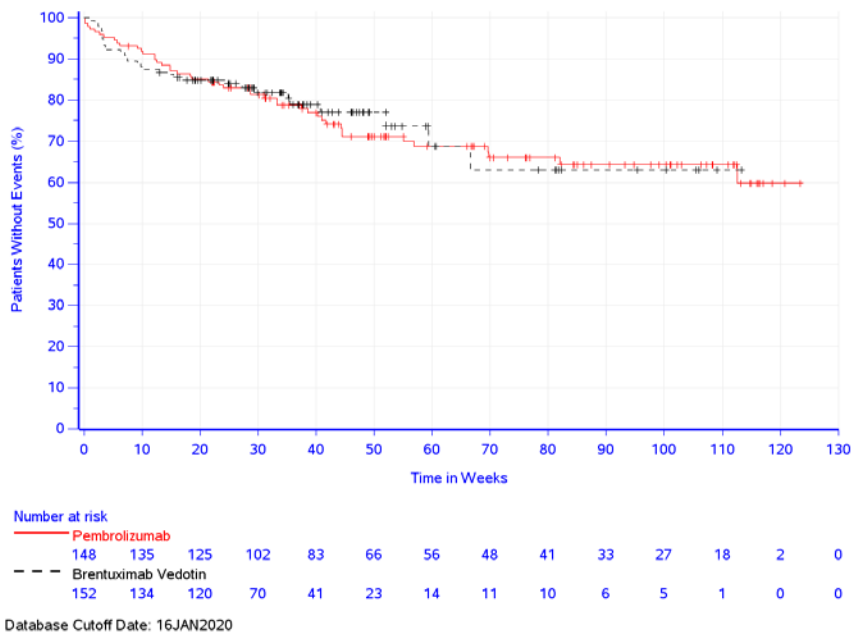


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 204

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 1-2) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,03 [0,82; 1,31]; $p = 0,784$) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 1,9 Wochen und bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten haben, bei 3,1 Wochen (Tabelle 4-71; Abbildung 4-58).

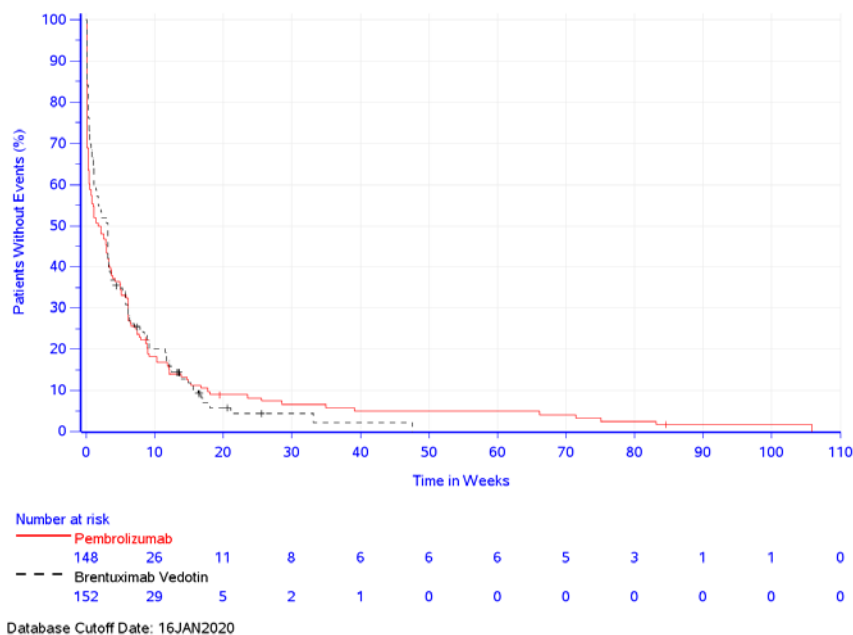


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) in der Studie KEYNOTE 204

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,92]; $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 63,1 Wochen und bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten haben, bei 45,6 Wochen (Tabelle 4-71; Abbildung 4-59).

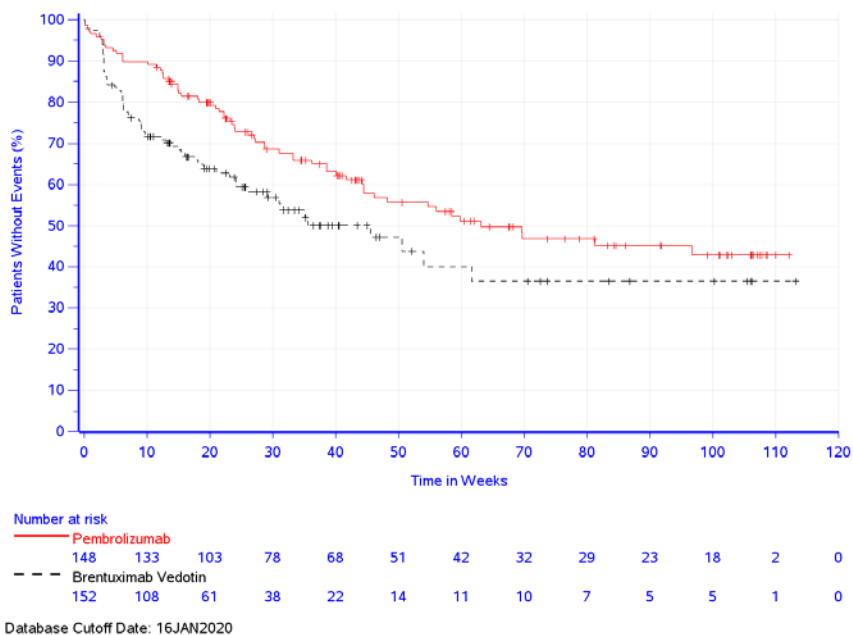


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 204

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,28; 0,91]; $p = 0,023$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in keinem der beiden Studienarmen erreicht (Tabelle 4-71; Abbildung 4-60).

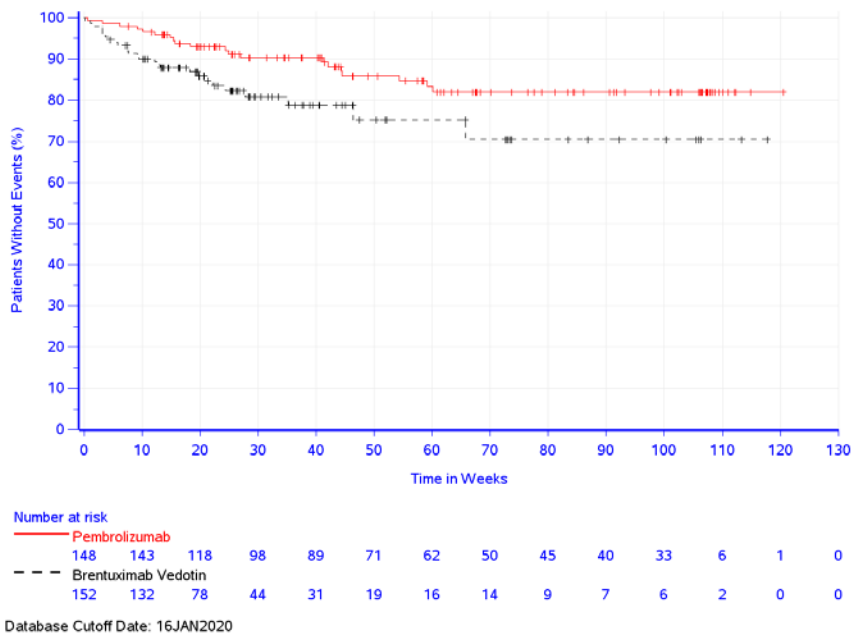


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie KEYNOTE 204

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.

4.3.1.3.1.3.2 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 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-69 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-8 aufgeschlüsselt. 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. Ergänzend dazu werden Komplikationen nach einer allo-SZT (gegliedert nach PT) im Anhang 4-G dargestellt. Patienten, welche innerhalb von zwei Jahren nach Abbruch bzw. Abschluss der Therapie eine allo-SZT erhalten haben, werden über einen Zeitraum von 18 Monaten auf Ereignisse von klinischem Interesse (z. B. GVHD, mit Steroiden behandeltes febriles Syndrom, pulmonale Komplikationen, hepatische Lebervenenverschlusskrankheit und/oder sinusoidales Syndrom, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, kritische Erkrankung und transplantations-assoziierte Mortalität) nachverfolgt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
Allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GVHD: Graft-versus-Host-Disease; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 204						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.						
ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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. Alle Patienten in der ASaT-Population haben die Behandlung erhalten, zu welcher sie randomisiert wurden, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (53). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für 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.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab (N ^c = 148)		Brentuximab Vedotin (N ^c = 152)		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	39 (25,7)	Nicht erreicht [47,6; -]	0,47 [0,28; 0,78]	0,003	0,019
Anaemie	9 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,21; 1,18]	0,114	n.s.
Neutropenie	10 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	20 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,37 [0,17; 0,81]	0,012	n.s.
Endokrine Erkrankungen	30 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,9)	Nicht erreicht [92,0; -]	4,25 [1,76; 10,30]	0,001	0,011
Hypothyreose	28 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,6)	Nicht erreicht [92,0; -]	5,65 [1,97; 16,24]	0,001	0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (43,9)	78,3 [36,4; -]	79 (52,0)	18,9 [12,1; 48,9]	0,61 [0,44; 0,86]	0,004	0,019
Abdominalschmerz	10 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	15 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,20; 1,04]	0,063	n.s.
Verstopfung	11 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	19 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,17; 0,82]	0,015	n.s.
Diarrhoe	29 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	25 (16,4)	Nicht erreicht [94,3; -]	0,90 [0,52; 1,55]	0,695	n.s.
Uebelkeit	21 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	37 (24,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,25; 0,74]	0,002	n.s.
Erbrechen	20 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	30 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,32; 1,00]	0,050	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	64 (43,2)	90,3 [42,3; -]	59 (38,8)	46,3 [35,0; -]	0,93 [0,65; 1,33]	0,674	0,764
Erschöpfung	23 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	28 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,35; 1,07]	0,085	n.s.
Fieber	29 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,67; 2,14]	0,543	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	98 (66,2)	22,3 [15,0; 37,9]	69 (45,4)	32,4 [21,1; 52,0]	1,25 [0,91; 1,71]	0,167	0,405
Nasopharyngitis	17 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,61; 3,40]	0,402	n.s.
Pneumonie	12 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,36; 2,15]	0,788	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	28 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	22 (14,5)	Nicht erreicht [68,3; -]	0,88 [0,50; 1,57]	0,670	n.s.
Harnwegsinfektion	16 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,08 [1,02; 9,33]	0,047	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte	17 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	19 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,35; 1,34]	0,269	0,457

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab (N ^c = 148)		Brentuximab Vedotin (N ^c = 152)		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Komplikationen							
Infusionsbedingte Reaktion	5 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	12 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,15; 1,20]	0,105	n.s.
Untersuchungen	46 (31,1)	Nicht erreicht [76,6; -]	39 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,55; 1,30]	0,442	0,578
Alaninaminotransferase erhoeht	13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	15 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,31; 1,43]	0,301	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	12 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,35; 1,86]	0,615	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,29 [0,08; 1,06]	0,062	n.s.
Gewicht erniedrigt	5 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,10; 0,88]	0,029	n.s.
Gewicht erhoeht	10 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,90 [0,62; 13,57]	0,176	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	29 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,45; 1,29]	0,317	0,484
Appetit vermindert	9 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	14 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,23; 1,25]	0,148	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	56 (37,8)	Nicht erreicht [56,3; -]	48 (31,6)	Nicht erreicht [39,1; -]	0,99 [0,67; 1,47]	0,972	0,972
Arthralgie	13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,50; 2,51]	0,778	n.s.
Rueckenschmerzen	19 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (11,8)	Nicht erreicht [71,4; -]	0,77 [0,40; 1,50]	0,448	n.s.
Myalgie	7 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,18; 1,34]	0,166	n.s.
Schmerz in einer Extremitaet	13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,47; 3,11]	0,697	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,79 [0,83; 17,36]	0,087	0,246
Erkrankungen des Nervensystems	39 (26,4)	Nicht erreicht [-; -]	77 (50,7)	25,9 [21,7; 38,4]	0,29 [0,19; 0,43]	< 0,001	< 0,001
Kopfschmerzen	15 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	15 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,40; 1,72]	0,607	0,607
Periphere Neuropathie	6 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	28 (18,4)	Nicht erreicht [46,3; -]	0,13 [0,05; 0,33]	< 0,001	< 0,001
Paraesthesie	7 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (6,6)	Nicht erreicht [92,0; -]	0,34 [0,12; 0,95]	0,039	0,049
Periphere sensorische Neuropathie	4 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	21 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,13 [0,04; 0,39]	< 0,001	< 0,001
Psychiatrische Erkrankungen	21 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	27 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,31; 1,00]	0,049	0,166
Angst	7 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,19; 1,21]	0,120	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,6)	Nicht erreicht [85,1; -]	1,67 [0,69; 4,01]	0,252	0,457

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab (N ^c = 148)		Brentuximab Vedotin (N ^c = 152)		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,76 [0,55; 5,64]	0,341	0,484
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	67 (45,3)	68,3 [44,3; 104,3]	40 (26,3)	Nicht erreicht [61,7; -]	1,30 [0,87; 1,93]	0,196	0,417
Husten	25 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	20 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,44; 1,48]	0,493	n.s.
Dyspnoe	11 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,42; 2,49]	0,964	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	12 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,59; 4,96]	0,322	n.s.
Pneumonitis	13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,33 [0,94; 11,81]	0,062	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	65 (43,9)	68,3 [36,0; -]	56 (36,8)	97,6 [38,1; -]	1,09 [0,76; 1,57]	0,635	0,764
Juckreiz	26 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,79; 2,62]	0,239	n.s.
Ausschlag	13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,39; 1,87]	0,705	n.s.
Gefäßerkrankungen	14 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,40; 2,14]	0,858	0,912

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Eine Systemorganklasse oder 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
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik
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.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (Tabelle 4-74, Abbildung 4-61) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,28; 0,78]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,019$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-74):

- PT „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,17; 0,81]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 4-62).

Weitere PT, welche gehäuft in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auftraten, siehe Tabelle 4-74.

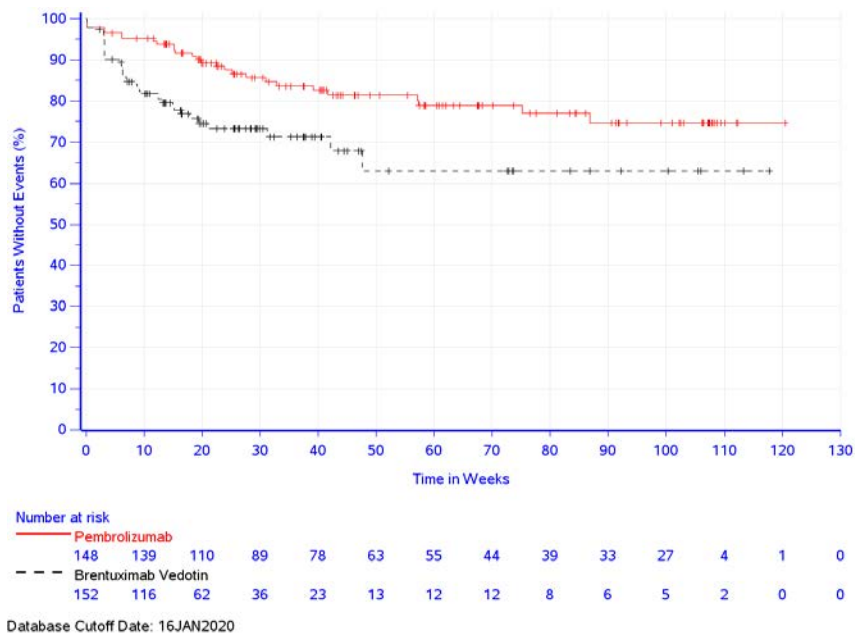


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

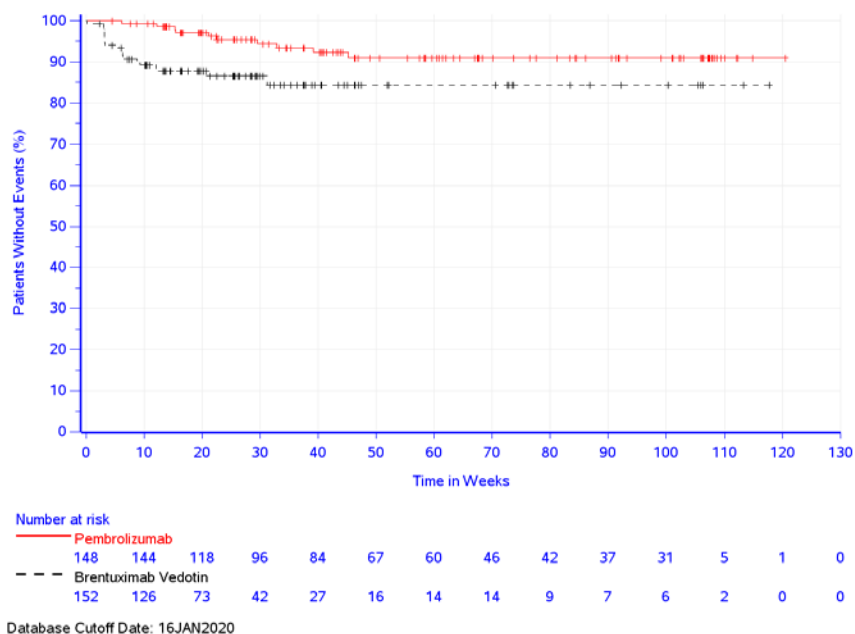


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Endokrine Erkrankungen“ (Tabelle 4-74, Abbildung 4-63) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,25 [1,76; 10,30]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,011$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-74):

- PT „Hypothyreose“ (HR [95 %-KI]: 5,65 [1,97; 16,24]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 4-63).

In der SOC „Endokrine Erkrankungen“ erfüllte keine weitere PT die geforderten Inzidenzkriterien (Tabelle 4-74).

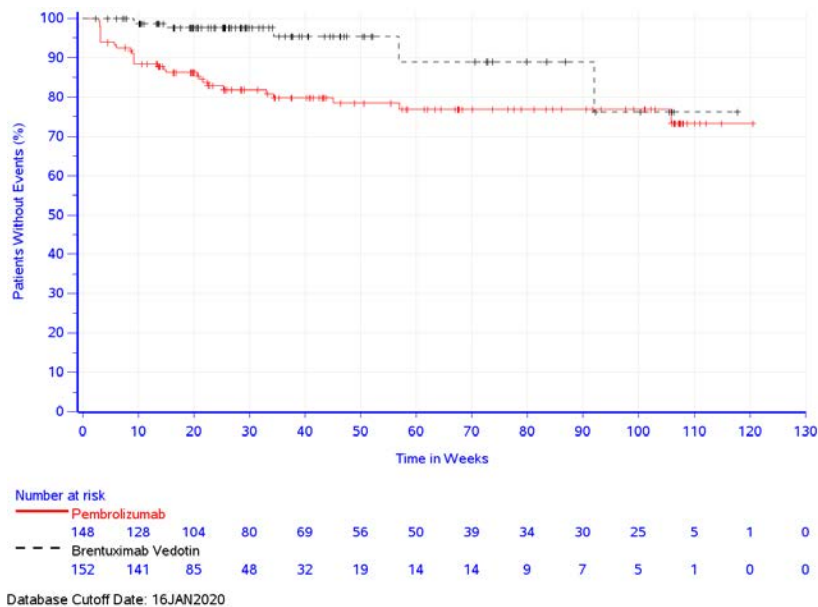


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

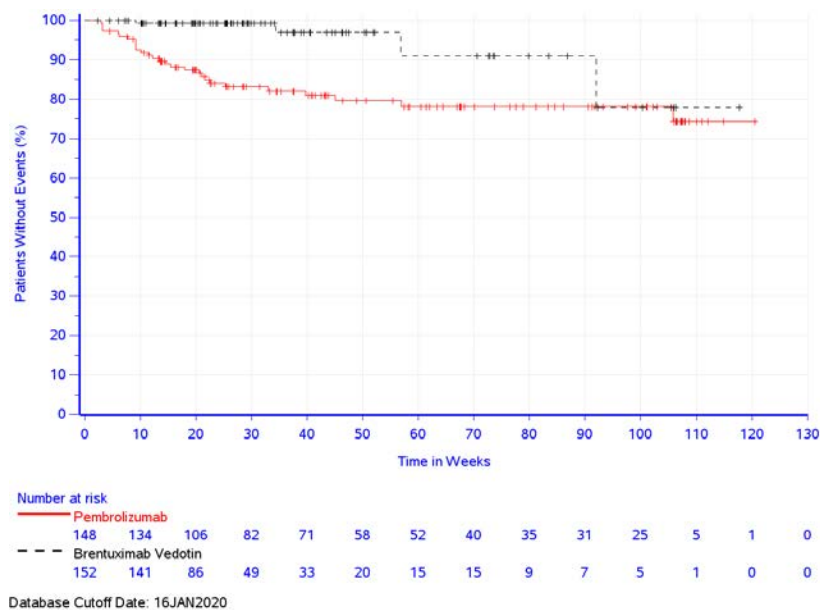


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypothyreose“ (SOC „Endokrine Erkrankungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 4-74, Abbildung 4-65) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,86]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,019$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-74):

- PT „Verstopfung“ (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,17; 0,82]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 4-66)
- PT „Übelkeit“ (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,25; 0,74]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 4-67)

Weitere PT, welche gehäuft in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auftraten, siehe Tabelle 4-74.

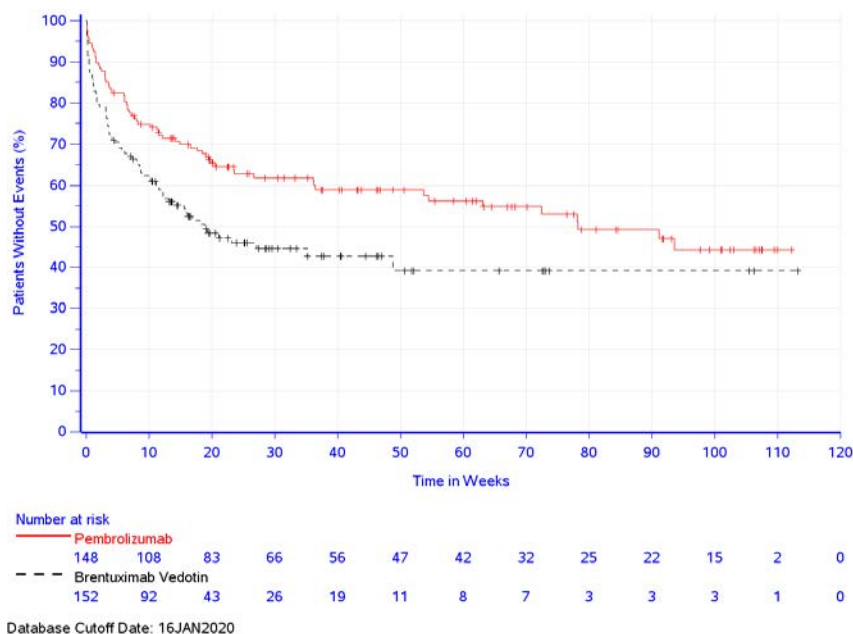


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

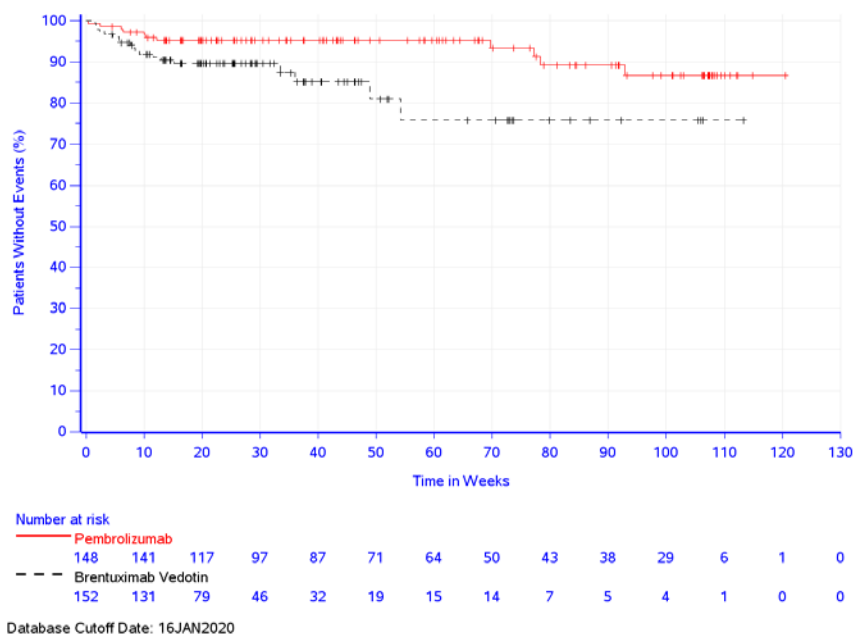


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

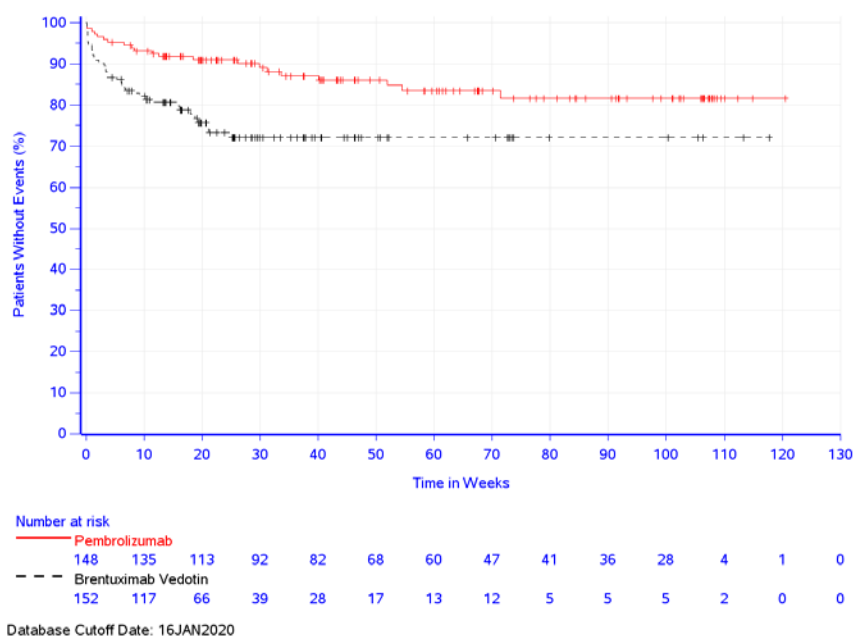


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Tabelle 4-74) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigte der PT „Harnwegsinfektion“ einen signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,08 [1,02; 9,33]; $p = 0,047$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-74, Abbildung 4-68).

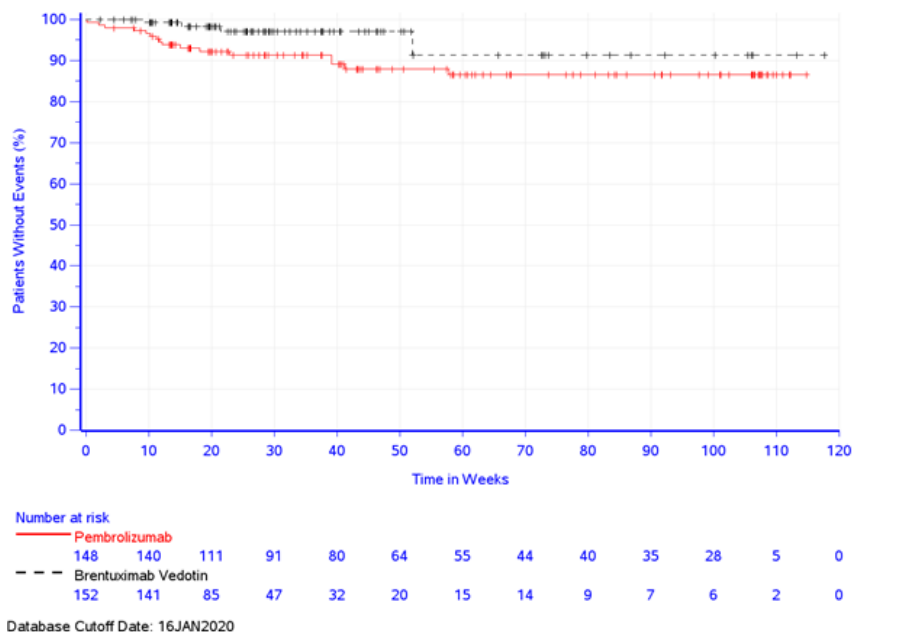


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Untersuchungen“ (Tabelle 4-74) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Gewicht erniedrigt“ einen signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,88]; $p = 0,029$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-74, Abbildung 4-69).

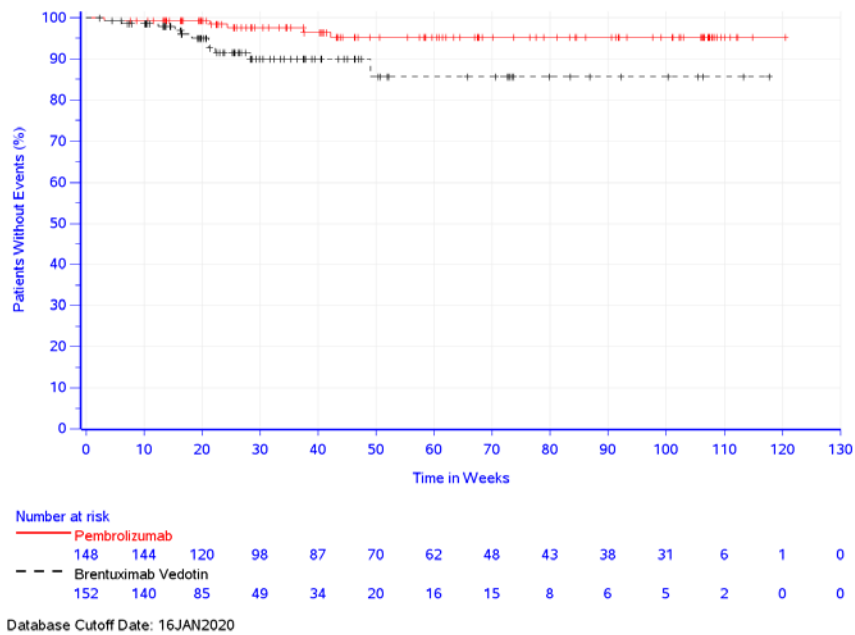


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Tabelle 4-74, Abbildung 4-70) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,19; 0,43]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-74):

- PT „Periphere Neuropathie“ (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,05; 0,33]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Tabelle 4-74/Abbildung 4-71)
- PT „Paraesthesie“ (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,12; 0,95]; $p = 0,039$; $p_{\text{adj}} = 0,049$) (Tabelle 4-74/Abbildung 4-72)
- PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,04; 0,39]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-73)

Weitere PT, welche gehäuft in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ auftraten, siehe Tabelle 4-74.

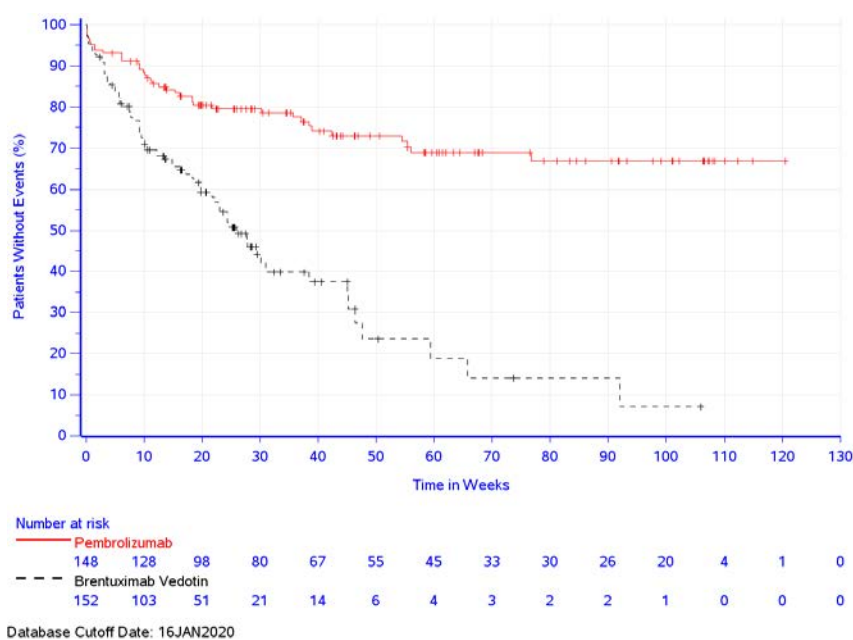


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

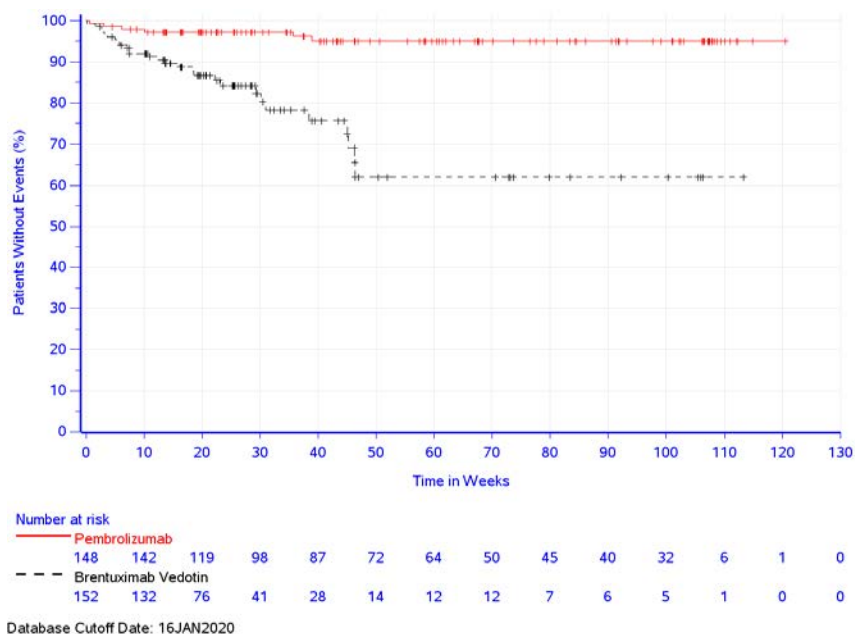


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

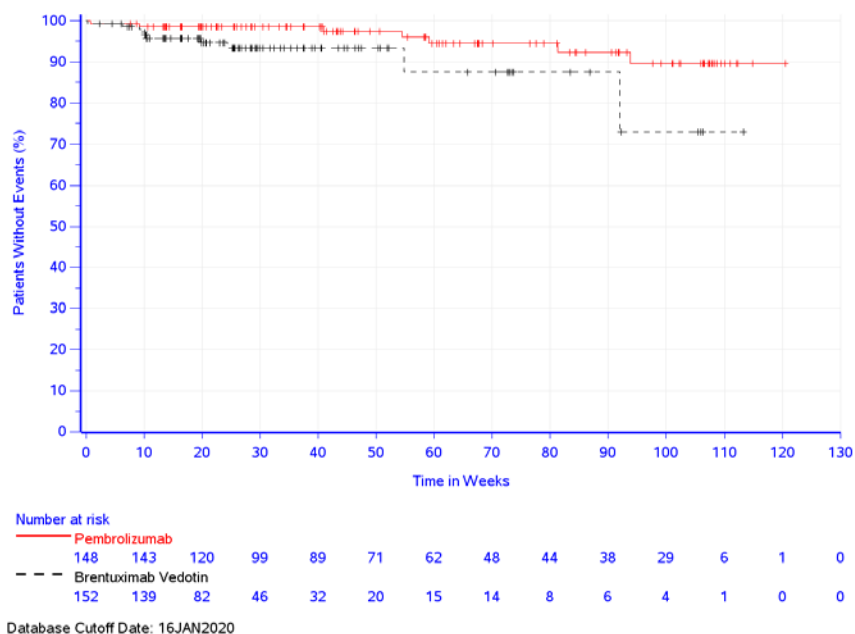


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Paraesthesie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

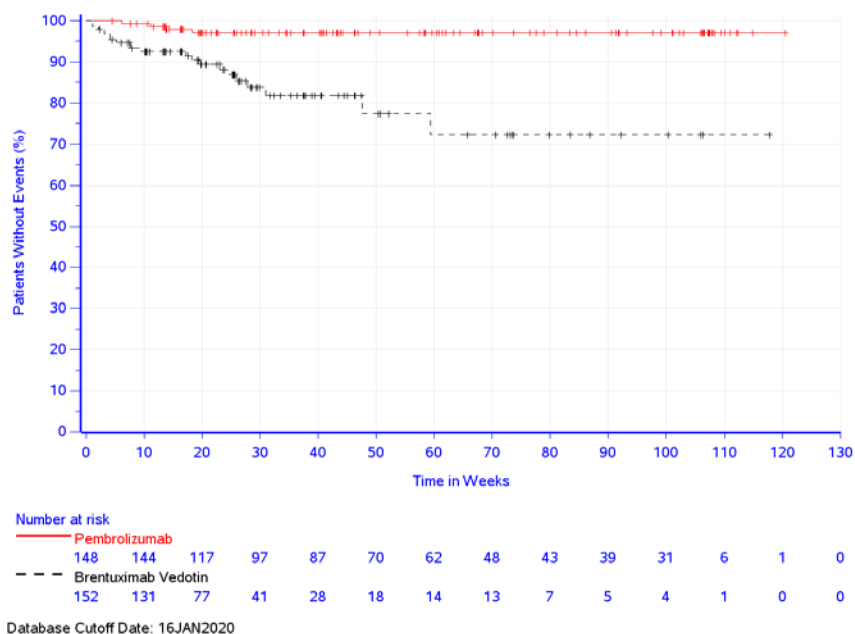


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ (Tabelle 4-74, Abbildung 4-74) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,31; 1,00]; $p = 0,049$; $p_{\text{adj}} = 0,166$) zugunsten von Pembrolizumab.

Weitere PT, welche gehäuft in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ auftraten, siehe Tabelle 4-74.

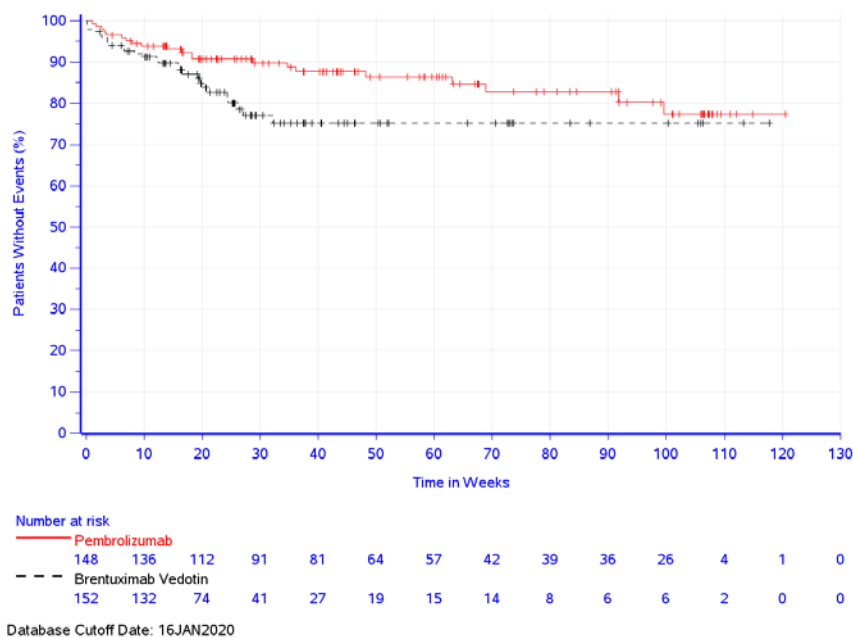


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab (N ^c = 148)		Brentuximab Vedotin (N ^c = 152)		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,49; 2,21]	0,913	0,913
Pneumonie	8 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,38; 3,74]	0,772	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,51; 3,89]	0,500	0,913
Pneumonitis	8 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	6,64 [0,82; 53,64]	0,076	n.s.

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020

b: Eine Systemorganklasse oder spezifisches unerwünschtes Ereignis 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

c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik

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.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in keiner der untersuchten SOC bzw. PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-75).

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab (N ^c = 148)		Brentuximab Vedotin (N ^c = 152)		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	27 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,24; 0,81]	0,009	0,035
Neutropenie	7 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,16; 1,04]	0,060	n.s.
Endokrine Erkrankungen	30 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,9)	Nicht erreicht [92,0; -]	4,25 [1,76; 10,30]	0,001	0,011
Hypothyreose	28 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,6)	Nicht erreicht [92,0; -]	5,65 [1,97; 16,24]	0,001	0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (43,9)	78,3 [53,7; -]	77 (50,7)	18,9 [12,3; -]	0,63 [0,45; 0,88]	0,007	0,035
Abdominalschmerz	9 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	15 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,17; 0,93]	0,034	n.s.
Verstopfung	11 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	19 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,17; 0,82]	0,015	n.s.
Diarrhoe	28 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	24 (15,8)	Nicht erreicht [94,3; -]	0,90 [0,52; 1,57]	0,711	n.s.
Uebelkeit	21 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	36 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,26; 0,77]	0,004	n.s.
Erbrechen	19 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	30 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,30; 0,96]	0,035	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63 (42,6)	90,3 [42,3; -]	57 (37,5)	46,3 [35,0; -]	0,95 [0,66; 1,37]	0,792	0,905
Erschöpfung	23 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	27 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,36; 1,11]	0,112	n.s.
Fieber	28 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,68; 2,22]	0,506	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93 (62,8)	28,7 [17,9; 39,1]	63 (41,4)	35,1 [23,3; 68,3]	1,29 [0,93; 1,78]	0,128	0,342
Nasopharyngitis	17 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,61; 3,40]	0,402	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	28 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	22 (14,5)	Nicht erreicht [68,3; -]	0,88 [0,50; 1,57]	0,670	n.s.
Harnwegsinfektion	16 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,30 [1,24; 14,88]	0,021	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	16 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,38; 1,59]	0,487	0,670
Untersuchungen	40 (27,0)	Nicht erreicht [-; -]	34 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,53; 1,36]	0,502	0,670
Alaninaminotransferase erhöht	11 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,29; 1,49]	0,310	n.s.
Aspartataminotransferase erhöht	11 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,36; 2,18]	0,785	n.s.
Gewicht erniedrigt	5	Nicht erreicht	11	Nicht erreicht	0,30	0,029	n.s.

Studie: KEYNOTE 204 ^a		Pembrolizumab (N ^c = 148)		Brentuximab Vedotin (N ^c = 152)		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC and PT) ^b		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
		(3,4)	[-; -]	(7,2)	[-; -]	[0,10; 0,88]		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		27 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	26 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,45; 1,35]	0,371	0,660
Appetit vermindert		9 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,25; 1,38]	0,224	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		56 (37,8)	Nicht erreicht [56,3; -]	47 (30,9)	Nicht erreicht [71,4; -]	1,02 [0,69; 1,51]	0,931	0,931
Arthralgie		13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,50; 2,51]	0,778	n.s.
Rueckenschmerzen		19 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	17 (11,2)	Nicht erreicht [71,4; -]	0,82 [0,42; 1,61]	0,570	n.s.
Myalgie		7 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,18; 1,34]	0,166	n.s.
Schmerz in einer Extremität		13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,47; 3,11]	0,697	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems		36 (24,3)	Nicht erreicht [-; -]	69 (45,4)	30,1 [24,3; 46,4]	0,33 [0,21; 0,50]	< 0,001	< 0,001
Kopfschmerzen		15 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	15 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,40; 1,72]	0,607	0,607
Periphere Neuropathie		5 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	23 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,13 [0,05; 0,36]	< 0,001	< 0,001
Periphere sensorische Neuropathie		4 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	19 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,16 [0,05; 0,47]	< 0,001	0,002
Psychiatrische Erkrankungen		20 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	26 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,30; 1,00]	0,050	0,160
Angst		7 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,19; 1,21]	0,120	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		18 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,3)	Nicht erreicht [85,1; -]	1,80 [0,65; 5,00]	0,259	0,539
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		10 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,49; 5,21]	0,439	0,670
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		62 (41,9)	71,6 [50,6; -]	38 (25,0)	Nicht erreicht [62,9; -]	1,26 [0,84; 1,90]	0,270	0,539
Husten		24 (16,2)	Nicht erreicht [-; -]	19 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,44; 1,50]	0,505	n.s.
Dyspnoe		10 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,40; 2,63]	0,957	n.s.
Schmerzen im Oropharynx		12 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,59; 4,96]	0,322	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		64 (43,2)	Nicht erreicht [41,9; -]	55 (36,2)	97,6 [38,1; -]	1,09 [0,76; 1,57]	0,644	0,793
Juckreiz		26 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,79; 2,62]	0,239	n.s.
Ausschlag		13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,39; 1,87]	0,705	n.s.
Gefäßerkrankungen		11	Nicht erreicht	7	Nicht erreicht	1,10	0,854	0,911

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab (N ^c = 148)		Brentuximab Vedotin (N ^c = 152)		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC and PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
	(7,4)	[-; -]	(4,6)	[-; -]	[0,41; 2,91]		

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Eine Systemorganklasse oder 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
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik
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
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (Tabelle 4-76, Abbildung 4-75) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,24; 0,81]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = 0,035$) zugunsten von Pembrolizumab.

Weitere PT, welche gehäuft in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auftraten, siehe Tabelle 4-76.

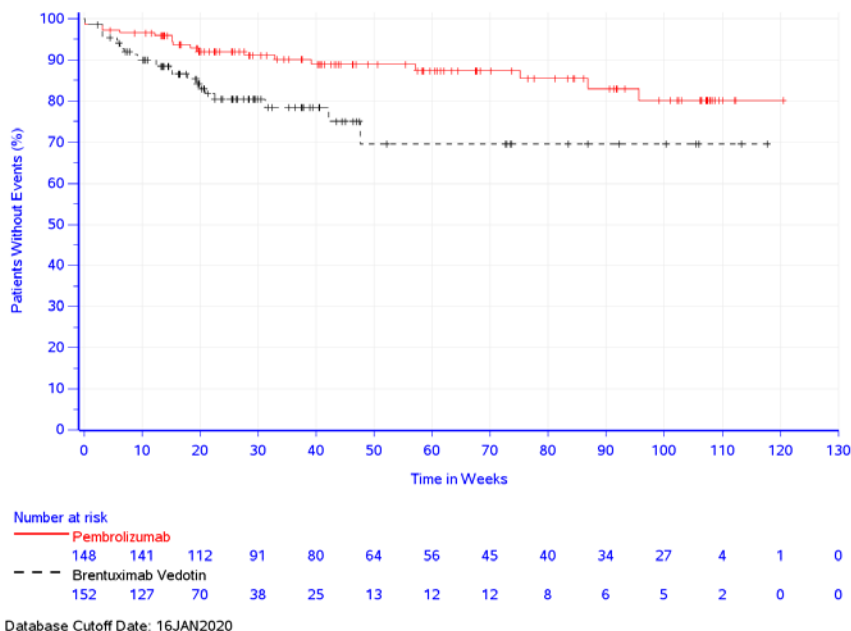


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Endokrine Erkrankungen“ (Tabelle 4-76, Abbildung 4-76) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,25 [1,76; 10,30]; $p = 0,001$; $p_{adj} = 0,011$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-76):

- PT „Hypothyreose“ (HR [95 %-KI]: 5,65 [1,97; 16,24]; $p = 0,001$; $p_{adj} = 0,002$) (Abbildung 4-77).

In der SOC „Endokrine Erkrankungen“ erfüllt keine weitere PT die geforderten Inzidenzkriterien (Tabelle 4-76).

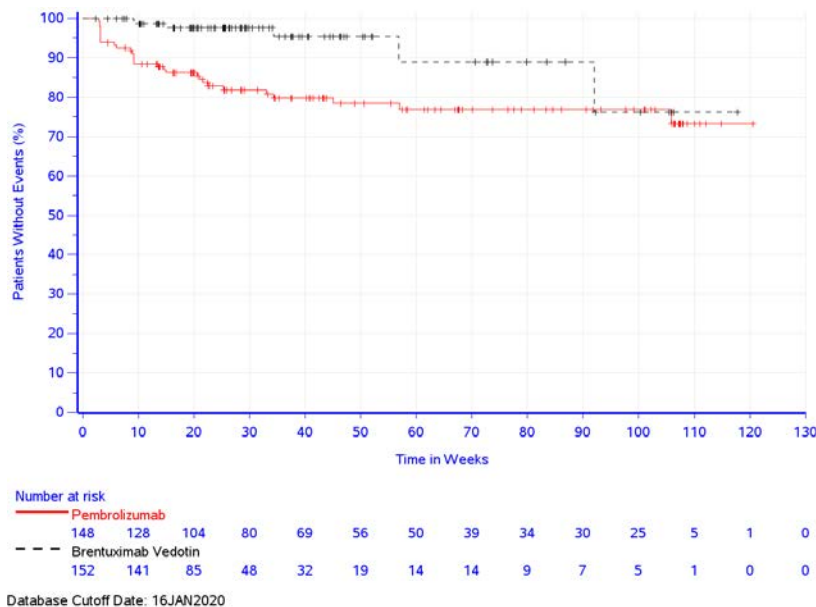


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

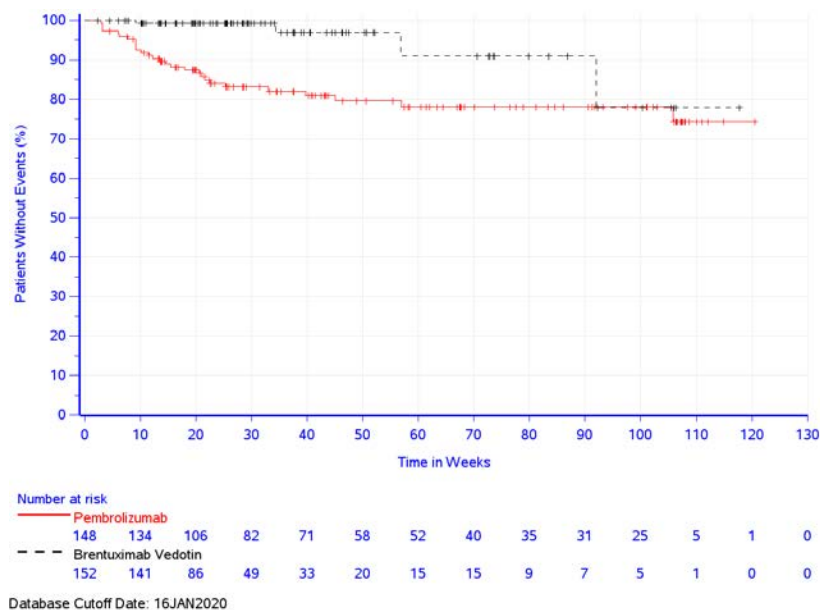


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypothyreose“ (SOC „Endokrine Erkrankungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 4-76, Abbildung 4-78) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; $p = 0,007$; $p_{\text{adj}} = 0,035$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-76):

- PT „Abdominalschmerz“ (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,17; 0,93]; $p = 0,034$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 4-79)
- PT „Verstopfung“ (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,17; 0,82]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 4-80)
- PT „Übelkeit“ (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,26; 0,77]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 4-81)
- PT „Erbrechen“ (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,30; 0,96]; $p = 0,035$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) (Abbildung 4-82)

Weitere PT, welche gehäuft in SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auftraten, siehe Tabelle 4-76.

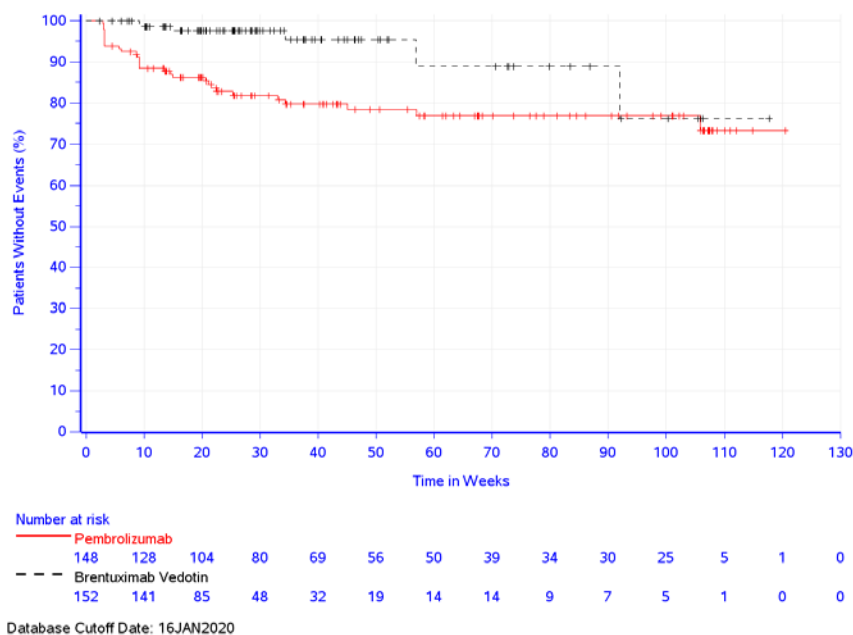


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

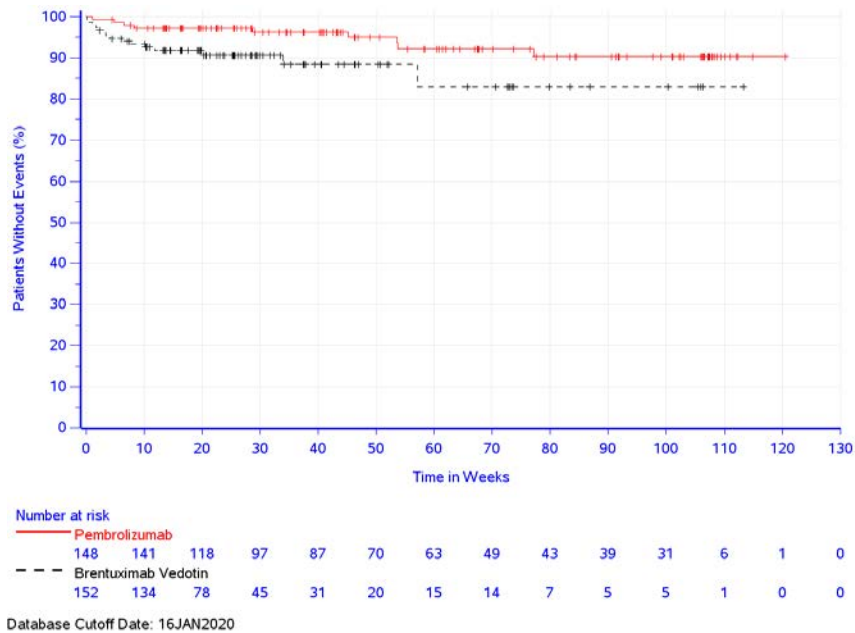


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Abdominalschmerz“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

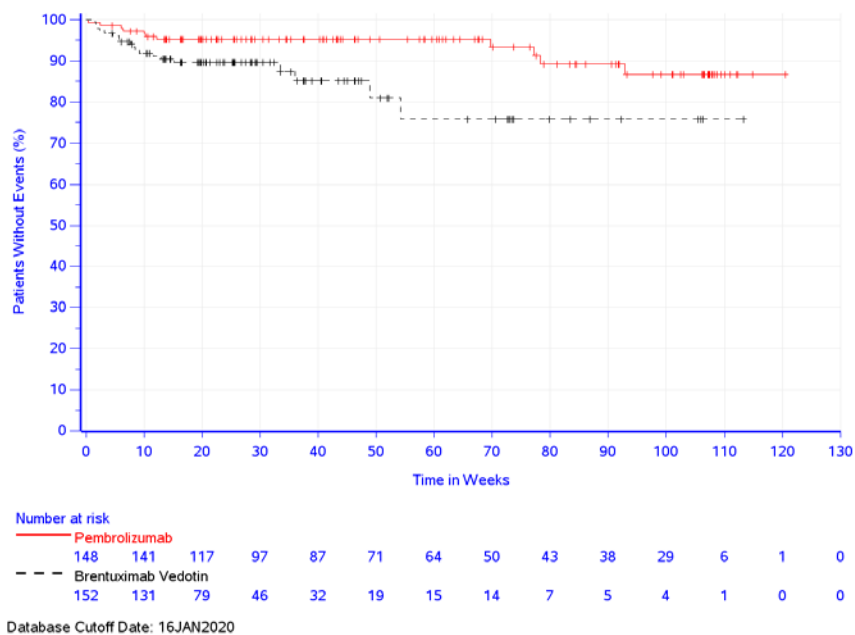


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

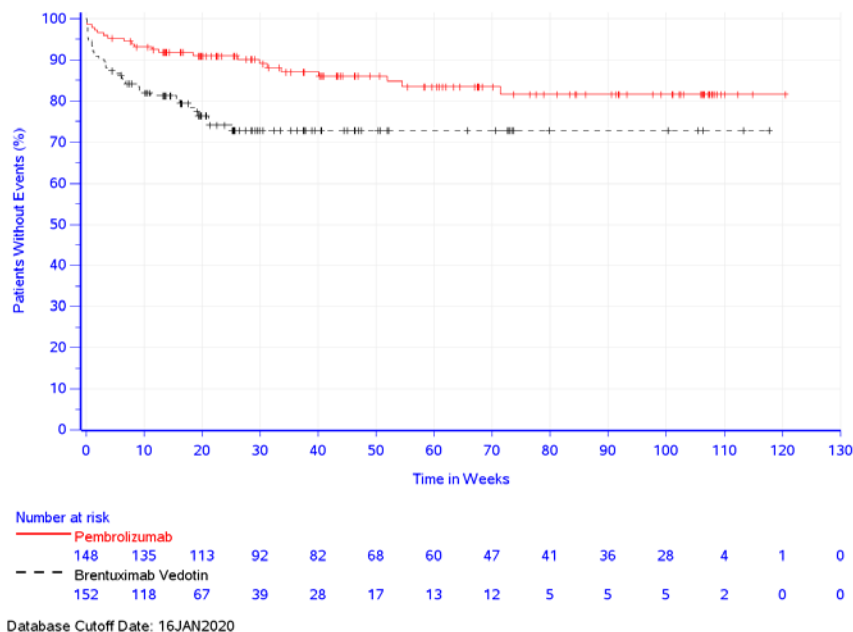


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

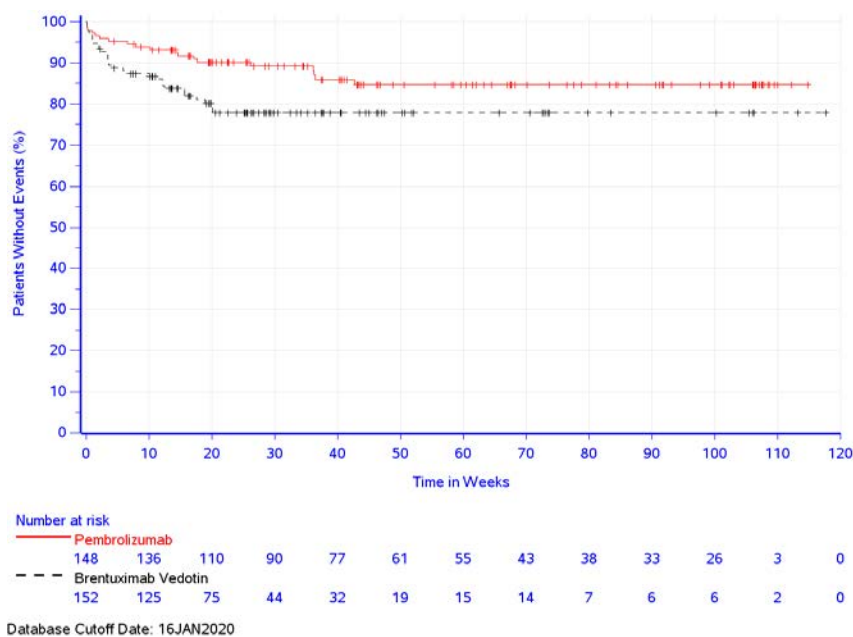


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erbrechen“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Tabelle 4-76) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigt der PT „Harnwegsinfektion“ einen signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,30 [1,24; 14,88]; $p = 0,021$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-76, Abbildung 4-83).

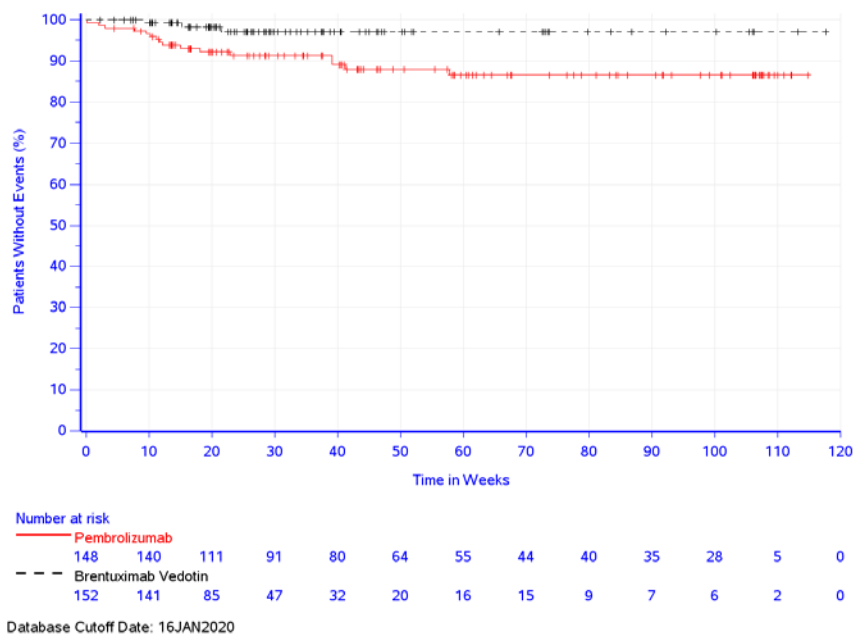


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Harnwegsinfektion“ (SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Untersuchungen“ (Tabelle 4-76) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigte der PT „Gewicht erniedrigt“ einen signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,88]; $p = 0,029$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-76, Abbildung 4-84).

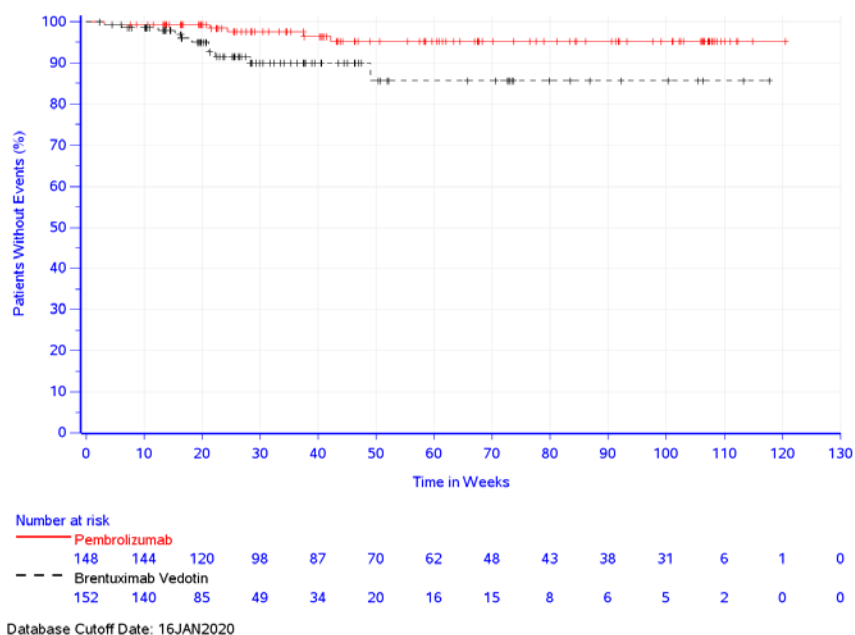


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Tabelle 4-76, Abbildung 4-85) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,50]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-76):

- PT „Periphere Neuropathie“ (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,05; 0,36]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-86).
- PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,05; 0,47]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 4-87).

Weitere PT, welche gehäuft in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ auftraten, siehe Tabelle 4-76.

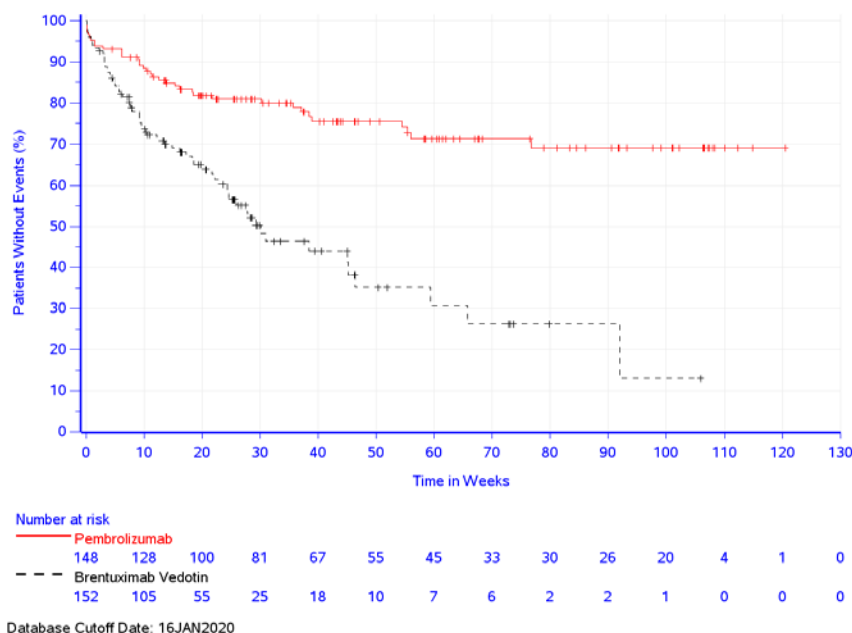


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

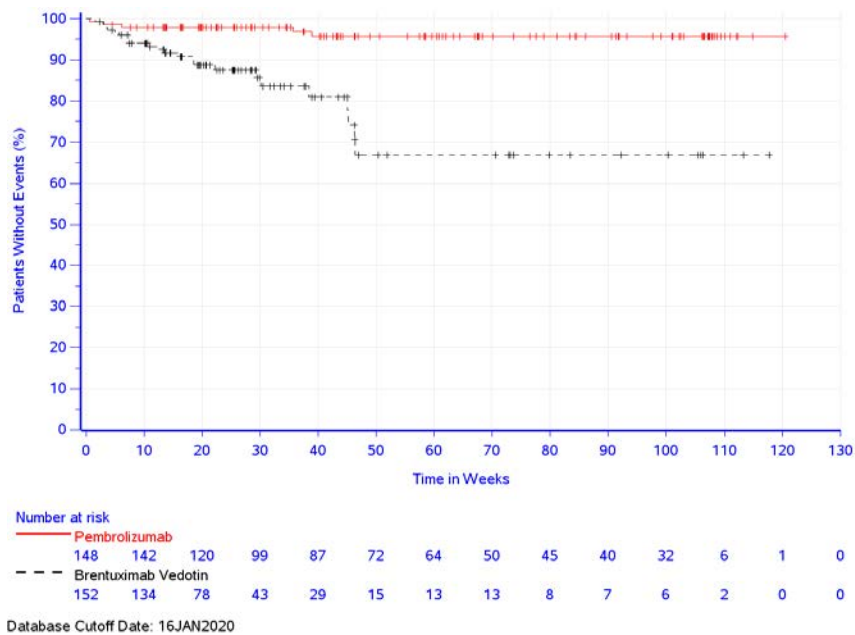


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

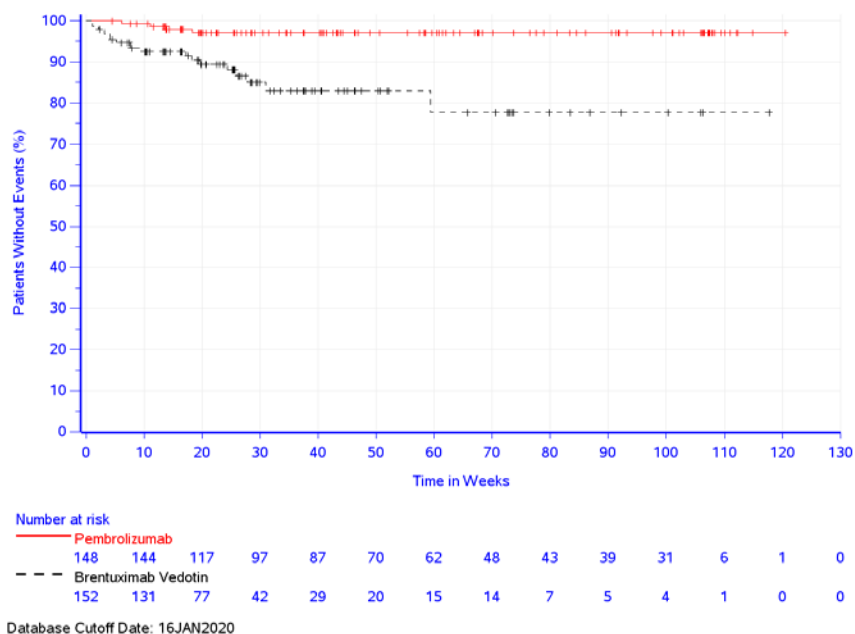


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 204

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab (N ^c = 148)		Brentuximab Vedotin (N ^c = 152)		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	21 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,25; 1,00]	0,049	0,123
Neutropenie	4 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,22 [0,07; 0,71]	0,011	0,011
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,47; 1,74]	0,764	0,843
Pneumonie	8 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,35; 3,44]	0,881	n.s.
Untersuchungen	9 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,22; 1,27]	0,154	0,257
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (7,9)	Nicht erreicht [60,0; -]	0,15 [0,05; 0,47]	0,001	0,006
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,39; 3,14]	0,843	0,843

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Eine Systemorganklasse oder spezifisches unerwünschtes Ereignis 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
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik
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
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (Tabelle 4-77, Abbildung 4-88) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,25; 1,00]; p = 0,049; p_{adj} = 0,123) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-77):

- PT „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,71]; p = 0,011; p_{adj} = 0,011) (Abbildung 4-89).

In der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ erfüllte keine weitere PT die geforderten Inzidenzkriterien (Tabelle 4-76).

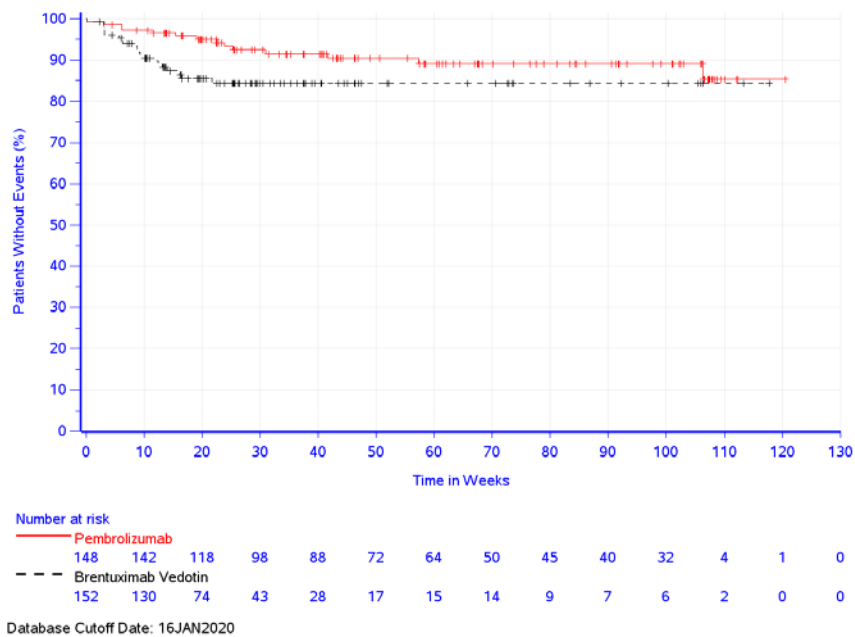


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

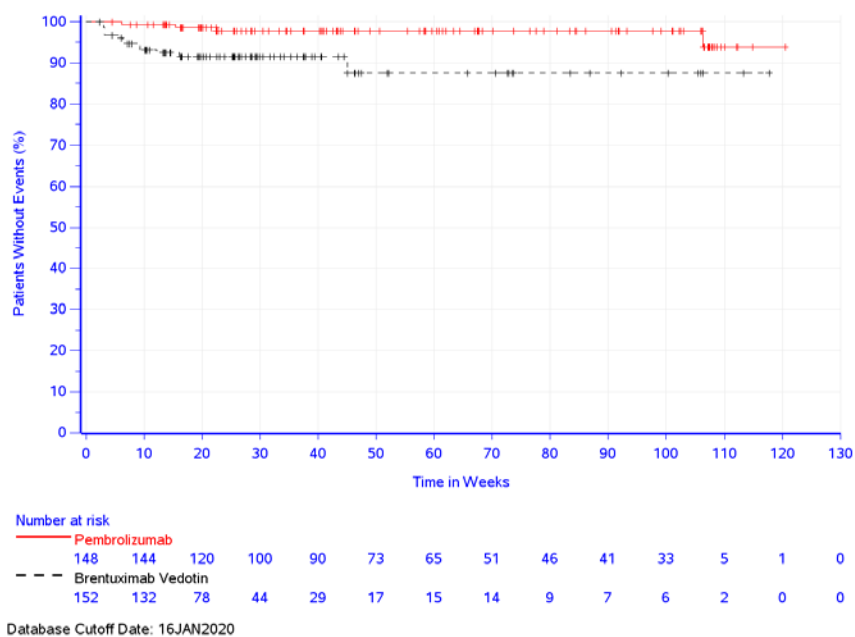
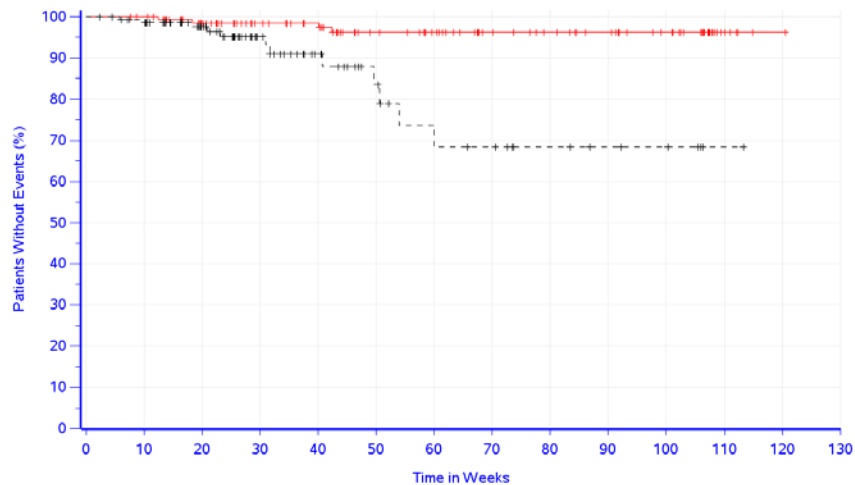


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Tabelle 4-77, Abbildung 4-90) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,05; 0,47]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab. In dieser SOC erfüllte keine PT die geforderten Inzidenzkriterien.



Number at risk

Pembrolizumab	148	145	119	99	90	73	65	51	46	41	33	6	1	0
Brentuximab Vedotin	152	141	86	47	32	19	14	12	8	6	5	1	0	0

Database Cutoff Date: 16JAN2020

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 204

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N ^c =148	Brentuximab Vedotin N ^c =152
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	20 (13,5)	27 (17,8)
Herzerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,7)
Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2,0)	1 (0,7)
Bakteraemie	1 (0,7)	0 (0,0)
Escherichia-Infektion	1 (0,7)	0 (0,0)
Meningitis	0 (0,0)	1 (0,7)
Pilzinfektion der Atemwege	1 (0,7)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,7)	3 (2,0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,7)	3 (2,0)
Untersuchungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,7)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0,0)	1 (0,7)
Muskelspasmen	0 (0,0)	1 (0,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,7)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom der Zervix	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	17 (11,2)
Enzephalitis autoimmun	1 (0,7)	0 (0,0)
Hypoaesthesie	0 (0,0)	1 (0,7)
Neuromuskulärer Schmerz	0 (0,0)	1 (0,7)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	8 (5,3)
Paraesthesie	0 (0,0)	1 (0,7)
Periphere motorische Neuropathie	0 (0,0)	1 (0,7)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	6 (3,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,4)	1 (0,7)
Akute Nierenschädigung	1 (0,7)	0 (0,0)
Nephropathie	1 (0,7)	0 (0,0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (7,4)	2 (1,3)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (1,4)	1 (0,7)
Pneumonitis	9 (6,1)	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0,0)	1 (0,7)
Ekzem	0 (0,0)	1 (0,7)
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020		
b: Eine Systemorganklasse oder spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei > 0 % der Patienten in einem Studienarm auftreten		
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated		
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein Unterschied. Die häufigste SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind unter Pembrolizumab „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (7,4 % vs. 1,3 %). In dieser SOC trat der PT „Pneumonitis“ gehäuft auf. Die häufigste SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind unter Brentuximab Vedotin „Erkrankungen des Nervensystems“ (0,7 % vs. 11,2 %). In dieser SOC

traten der PT „Periphere Neuropathie“ und der PT „Periphere sensorische Neuropathie“ gehäuft auf (siehe Tabelle 4-78).

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 204 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) 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.

4.3.1.3.1.3.3 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 4-79: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 204	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst und für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend dargestellt: • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <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. <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 4.0). 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. 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 KEYNOTE 204 wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 17.1 der Liste verwendet. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 16. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms	

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 4-80: 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 204						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Patienten in der ASaT-Population haben die Behandlung erhalten, zu welcher sie randomisiert wurden, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (53). 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.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Schwerwiegende AEOSI	148	13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	152	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,15 [0,76; 6,10]	0,152
Schwere AEOSI (CTCAE-Grade 3-5)	148	11 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	152	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [0,53; 4,57]	0,415

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik
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

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,15 [0,76; 6,10]; $p = 0,152$) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (Tabelle 4-81; Abbildung 4-91).

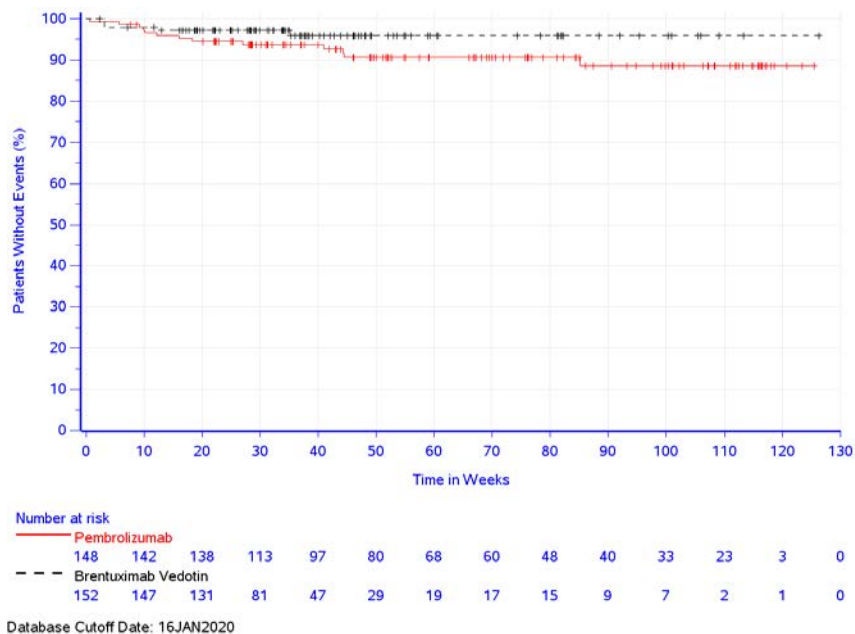


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 204

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 204 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,56 [0,53; 4,57]; $p = 0,415$) zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (Tabelle 4-81; Abbildung 4-92).

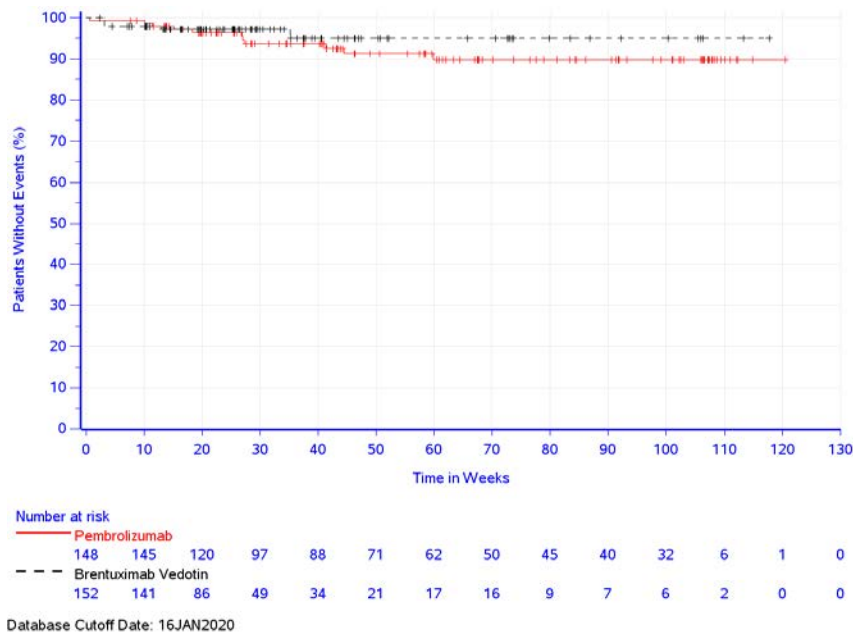


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 204

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 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 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.

¹⁶ unbesetzt

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 4-82: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. ex-EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)	Vorangegangene Therapie (1 vorangegangene Therapie ^a vs. Mindestens 2 vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^b vs. Mindestens 2 vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^b)	Vorangegangene Therapie (1 vorangegangene Therapie vs. Mindestens 2 vorangegangene Therapien)	Vorangegangene auto-SZT (Ja vs. Nein)	Vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin (Ja vs. Nein)	Alter (< 65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs.
KEYNOTE 204										
Morbidität										
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
B-Symptomatik	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
Rate an SZT als Folgetherapie	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
Objektive Ansprechrates und Komplette Remission	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
Ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben)	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
Nebenwirkungen^c										
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^d	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. ex-EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)	Vorangegangene Therapie (1 vorangegangene Therapie ^a vs. Mindestens 2 vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^b vs. Mindestens 2 vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^b)	Vorangegangene Therapie (1 vorangegangene Therapie vs. Mindestens 2 vorangegangene Therapien)	Vorangegangene auto-SZT (Ja vs. Nein)	Vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin (Ja vs. Nein)	Alter (< 65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs.
KEYNOTE 204										
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^{e, f}	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Auto-SZT war keine Behandlungsoption. b: Auto-SZT Versagen. c: Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wird ausschließlich ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet. d: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse umfasst Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. e: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) umfasst Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT), 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. f: 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): - Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) - UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Gesamtpopulation AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; 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; SZT: Stammzelltransplantation										

Für die Studie KEYNOTE 204 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-82 zu entnehmen.

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 394 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-83). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 20 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 27 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 6,3% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen $< 0,1\%$.

Tabelle 4-83: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	394
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0,05$)	27
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0,05$	20
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 27 falsch positiven Interaktionstests^b	6,3 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	$< 0,1\%$
a: Morbidität: 19 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen (bzw. 10 Subgruppen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben) abzüglich 4 „n. a.“ und 8 „n. c.“ = 124 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen = 42 Testungen Nebenwirkungen: 35 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich 17 „n. c.“ = 228 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 4-1) 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 4-84 bis Tabelle 4-101 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 4-84 bis Tabelle 4-101) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 204 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 27 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,040$).

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

Positiver Interaktionstest bei der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,043$), bei den unerwünschten Ereignissen (gegliedert nach SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ($p = 0,031$), dem PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,010$) und bei den nicht-schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ($p = 0,006$) und dem PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,013$).

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

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,027$), bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) ($p = 0,006$ bzw. $p = 0,010$), bei den unerwünschten Ereignissen gesamt ($p = 0,010$), bei den nicht-schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1-2) ($p = 0,029$), bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) ($p = 0,006$) und bei den schweren

unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) ($p = 0,002$).

- Subgruppe Region (EU vs. Ex-EU):

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,025$), bei der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen ($p = 0,046$), bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,034$) und bei den nicht-schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) ($p = 0,042$).

- Subgruppe Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate):

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit ($p = 0,050$) und Verstopfung ($p = 0,015$) des EORTC QLQ-C30, bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ($p = 0,007$), bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ($p = 0,031$) und bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ($p = 0,045$).

- Subgruppe Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹):

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,045$), bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ($p = 0,020$), bei den nicht-schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) ($p = 0,040$).

- Subgruppe Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)

Positiver Interaktionstest bei der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,043$) und bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ($p = 0,031$).

Morbidität

Tabelle 4-84: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS; Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Ex-EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)^c					
Erschöpfung	0,694	0,827	0,413	0,766	0,873
Übelkeit und Erbrechen	0,993	0,630	0,027^f	0,025^f	0,122
Schmerzen	0,128	0,578	0,399	0,518	0,754
Dyspnoe	0,746	0,571	0,338	0,627	0,327
Schlaflosigkeit	0,638	0,574	0,931	0,205	0,050^f
Appetitverlust	0,690	0,854	0,797	0,826	0,462
Verstopfung	0,040^f	0,194	0,684	0,806	0,015^f
Diarrhoe	0,180	0,485	0,399	0,605	0,394
EQ-5D^c					
EQ-5D Gesundheitszustand (7 Punkte)	0,354	0,409	0,550	0,193	0,905
EQ-5D Gesundheitszustand (10 Punkte)	0,165	0,617	0,863	0,373	0,901

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

Tabelle 4-85: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS; Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)^e		
Erschöpfung	0,909	0,837
Übelkeit und Erbrechen	0,045^f	0,773
Schmerzen	0,944	0,785
Dyspnoe	0,133	0,769
Schlaflosigkeit	0,285	0,223
Appetitverlust	0,245	0,173
Verstopfung	0,982	0,985
Diarrhoe	0,793	0,498
EQ-5D^e		
EQ-5D Gesundheitszustand (7 Punkte)	0,556	0,545
EQ-5D Gesundheitszustand (10 Punkte)	0,314	0,792
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Auto-SZT war keine Behandlungsoption d: Auto-SZT Versagen e: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte für die EQ-5D VAS f: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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; HL: Hodgkin-Lymphom; VAS: Visual Analog Scale		

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

Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt B-Symptomatik (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Ex-EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen					
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen	0,597	0,390	0,661	0,046^e	n.c.
Rückgangsrates der B-Symptomatik					
Rückgangsrates der B-Symptomatik	0,153	n.a.	n.a.	0,834	n.a.

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

Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt B-Symptomatik (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen		
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen	0,710	0,744
Rückgangsrate der B-Symptomatik		
Rückgangsrate der B-Symptomatik	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Für die Rückgangsrate der B-Symptomatik werden Vorangegangene auto-SZT und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie nicht als Kovariate berücksichtigt c: Auto-SZT war keine Behandlungsoption d: Auto-SZT Versagen e: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; 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		

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

Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Ex-EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,730	0,528	0,006^c	0,860	0,558
Zeit bis zur ersten Folgetherapie					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,930	0,638	0,010^c	0,843	0,489

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

Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,847	0,569
Zeit bis zur ersten Folgetherapie		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,808	0,561
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Auto-SZT war keine Behandlungsoption d: Auto-SZT Versagen e: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom		

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

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Ex-EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)
SZT als Folgetherapie					
SZT als Folgetherapie	0,915	0,201	0,139	0,852	0,683

Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^c)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
SZT als Folgetherapie		
SZT als Folgetherapie	0,583	0,299

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020

b: Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

c: Auto-SZT war keine Behandlungsoption

d: Auto-SZT Versagen

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation

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

Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Objektive Ansprechrare und Komplette Remission (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Ex-EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)
Objektive Ansprechrare^c					
Objektive Ansprechrare	0,248	0,382	0,421	0,149	0,122
Komplette Remission^c					
Komplette Remission	0,571	0,897	0,447	0,922	0,193
Komplette Remission^c bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn					
Komplette Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn	0,697	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.

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

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Objektive Ansprechrare und Komplette Remission (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^c)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
Objektive Ansprechrare^e		
Objektive Ansprechrare	0,607	0,772
Komplette Remission^e		
Komplette Remission	0,163	0,079
Komplette Remission^e bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn		
Komplette Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Für die Komplette Remission für Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn werden Vorangegangene auto-SZT und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie nicht als Kovariate berücksichtigt c: Auto-SZT war keine Behandlungsoption d: Auto-SZT Versagen e: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und ausschließlich der Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; IWG: International Working 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		

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

Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Ex-EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (BICR, Primäre Analyse ^e)	0,417	0,392	0,339	0,242	0,330

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

Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)	Vorangegangene auto-SZT (Ja vs. Nein)	Vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin (Ja vs. Nein)	Alter (<65, 65-74, ≥75)
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (BICR, Primäre Analyse ^e)	0,762	0,870	0,423	0,097	0,258
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Auto-SZT war keine Behandlungsoption d: Auto-SZT Versagen e: Die primäre Analyse des Endpunkts Progressionsfreies Überleben erfolgt durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 und bezieht die Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT mit ein allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (EU vs. Ex-EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen (10 Punkte)^c					
Globaler Gesundheitsstatus	0,315	0,216	0,101	0,829	0,512
Körperliche Funktion	0,352	0,043^f	0,333	0,941	0,487
Rollenfunktion	0,465	0,618	0,949	0,629	0,399
Emotionale Funktion	0,233	0,342	0,517	0,292	0,871
Kognitive Funktion	0,278	0,726	0,351	0,421	0,773
Soziale Funktion	0,206	0,155	0,807	0,163	0,822

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

Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur ersten Verschlechterung) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen (10 Punkte)^e		
Globaler Gesundheitsstatus	0,180	0,069
Körperliche Funktion	0,468	0,220
Rollenfunktion	0,531	0,930
Emotionale Funktion	0,126	0,043^f
Kognitive Funktion	0,423	0,192
Soziale Funktion	0,568	0,389
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Auto-SZT war keine Behandlungsoption d: Auto-SZT Versagen e: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen f: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom		

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs 1)	Region (EU vs. Ex- EU)	Erkrankungs- status nach Erstlinientherapi e (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
Unerwünschte Ereignisse gesamt							
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,130	0,711	0,010^e	0,879	0,125	0,801	0,737
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,703	0,581	0,510	0,158	0,244	0,209	0,096
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	0,217	0,640	0,029^e	0,773	0,220	0,601	0,605
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad 3-5)	0,556	0,338	0,436	0,909	0,795	0,730	0,652
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,162	0,246	0,470	0,666	0,007^e	0,020^e	0,712
a: Datenschnitt: 16. Januar 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: Auto-SZT war keine Behandlungsoption							
d: Auto-SZT Versagen							
e: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05							
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; 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 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs 1)	Region (EU vs. Ex- EU)	Erkrankungs- status nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse und Preferred Term)^e							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,700	0,730	0,074	0,618	0,200	0,706	0,442
Neutropenie	0,816	0,320	0,006^f	0,871	0,421	0,493	0,664
Endokrine Erkrankungen	0,548	0,052	0,255	0,056	0,774	0,877	0,603
Hypothyreose	0,762	0,133	0,672	0,130	0,154	0,620	0,754
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,735	0,670	0,825	0,148	0,717	0,160	0,715
Verstopfung	0,783	0,352	0,823	0,240	0,263	0,401	0,193
Uebelkeit	0,290	0,852	0,180	0,321	0,655	0,054	0,690
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Harnwegsinfektion	0,353	0,996	0,615	0,752	n.c.	n.c.	0,982
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Gewicht erniedrigt	n.c.	0,502	0,207	0,953	n.c.	n.c.	0,166
Erkrankungen des Nervensystems	0,152	0,031^f	0,067	0,906	0,031^f	0,170	0,466
Periphere Neuropathie	0,707	0,676	0,054	0,607	0,621	0,057	0,699

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

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs ≥ 65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs 1)	Region (EU vs. Ex- EU)	Erkrankungs- status nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
Paraesthesie	0,281	0,240	0,670	0,103	n.c.	n.c.	0,882
Periphere sensorische Neuropathie	0,328	0,010^f	0,181	0,034^f	n.c.	0,717	0,838
Psychiatrische Erkrankungen	0,330	0,296	0,125	0,491	0,825	0,809	0,924

a: Datenschnitt: 16. Januar 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: Auto-SZT war keine Behandlungsoption

d: Auto-SZT Versagen

e: Eine Systemorganklasse oder 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 Gesamtpopulation vorliegt

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

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; 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), Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Es wurden keine Subgruppenanalysen zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) durchgeführt, da die Analysen in der Gesamtpopulation keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

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

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)

Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs 1)	Region (EU vs. Ex- EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (Systemorganklasse und Preferred Term)^e							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,885	0,604	0,301	0,533	0,384	0,662	0,689
Endokrine Erkrankungen	0,548	0,052	0,255	0,056	0,774	0,877	0,603
Hypothyreose	0,762	0,133	0,672	0,130	0,154	0,620	0,754
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,850	0,999	0,764	0,123	0,651	0,115	0,757
Abdominalschmerz	0,661	0,423	0,999	0,762	0,333	0,366	0,159
Verstopfung	0,783	0,352	0,823	0,240	0,263	0,401	0,193
Uebelkeit	0,336	0,895	0,211	0,288	0,552	0,040^f	0,646
Erbrechen	0,363	0,724	0,148	0,689	0,169	0,602	0,551
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Harnwegsinfektion	0,780	0,773	0,882	0,410	n.c.	n.c.	0,748
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Gewicht erniedrigt	n.c.	0,502	0,207	0,953	n.c.	n.c.	0,166
Erkrankungen des Nervensystems	0,255	0,006^f	0,195	0,585	0,281	0,224	0,183
Periphere Neuropathie	0,590	0,660	0,151	0,715	0,765	0,083	0,525
Periphere sensorische Neuropathie	0,397	0,013^f	0,247	0,042^f	n.c.	0,748	0,696

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

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs ≥65)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs 1)	Region (EU vs. Ex- EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^e)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
a: Datenschnitt: 16. Januar 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: Auto-SZT war keine Behandlungsoption d: Auto-SZT Versagen e: Eine Systemorganklasse oder 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 Gesamtpopulation vorliegt f: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; 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), Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant ist							

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

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

Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 204 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 204 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs ≥65)	ECOG- Leistungs- status (0 vs 1)	Region (EU vs. Ex- EU)	Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (Primär refraktär vs. Rezidiv < 12 Monate vs. Rezidiv ≥ 12 Monate)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie ^c vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^d vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^c)	Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Systemorganklasse und Preferred Term)^e							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,331	0,873	0,108	0,577	0,045^f	0,304	0,147
Neutropenie	0,738	0,427	0,002^f	0,174	n.c.	0,092	0,477
Erkrankungen des Nervensystems	0,402	0,463	0,098	0,070	n.c.	n.c.	0,031^f
a: Datenschnitt: 16. Januar 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: Auto-SZT war keine Behandlungsoption d: Auto-SZT Versagen e: Eine Systemorganklasse oder spezifisches unerwünschtes Ereignis 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 Gesamtpopulation vorliegt f: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; 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							

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**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^g
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen ^b	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
ECOG-Leistungsstatus									
0	84	26 (31,0)	Nicht erreicht [10,2; -]	97	39 (40,2)	8,6 [3,3; -]	0,52 [0,31; 0,86]	0,011	0,027
1	61	26 (42,6)	24,8 [4,2; -]	53	15 (28,3)	Nicht erreicht [8,5; -]	1,33 [0,67; 2,65]	0,417	
Region									
EU	46	10 (21,7)	Nicht erreicht [9,3; -]	43	18 (41,9)	4,2 [2,8; -]	0,18 [0,07; 0,50]	0,001	0,025
Ex-EU	100	42 (42,0)	24,8 [8,3; -]	107	36 (33,6)	Nicht erreicht [8,5; -]	0,95 [0,60; 1,50]	0,825	
Vorangegangene Therapie									
Eine vorangegangene Therapie ^h	25	11 (44,0)	9,3 [2,8; -]	26	13 (50,0)	3,2 [1,5; 11,3]	0,68 [0,28; 1,65]	0,397	0,045
Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ⁱ	55	21 (38,2)	Nicht erreicht [5,5; -]	56	28 (50,0)	4,1 [1,5; 8,6]	0,49 [0,27; 0,87]	0,014	
Mindestens zwei vorangegangene Therapien excl. auto-SZT ^h	66	20 (30,3)	24,8 [9,9; -]	68	13 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,65; 2,80]	0,418	

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020

b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) (Wald-Konfidenzintervall)

f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

h: Auto-SZT war keine Behandlungsoption

i: Auto-SZT Versagen

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus, Region und Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene

Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,86]; $p = 0,011$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-102).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,025$ ergibt sich in der Subgruppe Region EU ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,07; 0,50]; $p = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Ex-EU zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-102).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,045$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien inkl. auto-SZT ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,27; 0,87]; $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Eine vorangegangene Therapie, bzw. der Subgruppe Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-102).

Für die Subgruppe Region besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. 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 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 durch die Merkmale ECOG-Leistungsstatus, Region und Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^g
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit ^b	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie									
Primär refraktär	59	20 (33,9)	Nicht erreicht [8,4; -]	60	28 (46,7)	4,2 [2,8; 7,9]	0,38 [0,21; 0,70]	0,002	0,050
Rezidiv < 12 Monate	41	14 (34,1)	Nicht erreicht [3,0; -]	42	20 (47,6)	8,3 [4,1; 27,0]	0,77 [0,38; 1,56]	0,469	
Rezidiv ≥ 12 Monate	46	19 (41,3)	Nicht erreicht [3,3; -]	48	13 (27,1)	Nicht erreicht [7,5; -]	1,37 [0,67; 2,78]	0,390	

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie beobachten.

Bei einem signifikanten p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,050$ (gerundet) ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit primär refraktärem Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,21; 0,70]; $p = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv < 12 Monate bzw. der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv ≥ 12 Monate zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-103).

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 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^g
EORTC QLQ-C30 Verstopfung ^b	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Geschlecht									
Weiblich	66	21 (31,8)	24,9 [8,3; -]	63	26 (41,3)	11,3 [4,2; -]	0,54 [0,29; 0,99]	0,045	0,040
Männlich	80	20 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	12 (13,8)	27,0 [-; -]	1,45 [0,68; 3,07]	0,331	
Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie									
Primär refraktär	59	16 (27,1)	Nicht erreicht [8,3; -]	60	22 (36,7)	6,0 [2,8; -]	0,39 [0,20; 0,77]	0,006	0,015
Rezidiv < 12 Monate	41	10 (24,4)	Nicht erreicht [11,0; -]	42	6 (14,3)	27,0 [11,3; 27,0]	2,43 [0,82; 7,14]	0,108	
Rezidiv ≥ 12 Monate	46	15 (32,6)	24,9 [8,3; -]	48	10 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,53; 2,70]	0,669	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020									
b: Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen									
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set									
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) (Wald-Konfidenzintervall)									
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall									

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,040$ ergibt sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,29; 0,99]; $p = 0,045$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-104).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,015$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit primär refraktärem Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,20; 0,77]; $p = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv < 12 Monate, bzw. der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv ≥ 12 Monate zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-104).

Für die Subgruppe Geschlecht besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. 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 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 durch die Merkmale Geschlecht und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

B-Symptomatik

Für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f	
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen	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 [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
Region										
EU	37	5 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	39	2 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,24; 8,39]	0,694		0,046
Ex-EU	69	5 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	77	12 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,08; 0,77]	0,017		
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020										
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; mit B-Symptome zu Studienbeginn										
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode										
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) (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, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)										
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall										

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,046$ ergibt sich in der Subgruppe Region Ex -EU ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,08; 0,77]; $p = 0,017$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region EU zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-105).

Für die Subgruppe Region besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe Region EU. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Zeit bis zum

erstmaligen Auftreten von B-Symptomen durch das Merkmal Region als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
		Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten		Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Hazard Ratio	p-Wert ^{d,e}	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	N ^b	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI] ^d		
ECOG-Leistungsstatus									
0	86	33 (38,4)	Nicht erreicht [24,2; -]	100	72 (72,0)	9,4 [7,4; 11,9]	0,32 [0,21; 0,50]	< 0,001	0,006
1	64	47 (73,4)	15,4 [11,3; 18,0]	53	40 (75,5)	9,5 [6,2; 12,9]	0,65 [0,42; 1,01]	0,055	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020									
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs.Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) (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, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,21; 0,50]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-106).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod durch das Merkmal ECOG-Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a				Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
				Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten	Hazard Ratio	p-Wert ^{d,e}			
Zeit bis zur ersten Folgetherapie				N ^b n (%)	[95 %-KI]	N ^b n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI] ^d				
ECOG-Leistungsstatus												
0				86	32 (37,2)	Nicht erreicht [25,8; -]	100	67 (67,0)	9,6 [7,6; 12,9]	0,33 [0,22; 0,51]	< 0,001	0,010
1				64	41 (64,1)	16,6 [12,9; 24,3]	53	34 (64,2)	10,2 [6,3; 19,8]	0,66 [0,41; 1,07]	0,090	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020												
b: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat												
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode												
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs.Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) (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, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)												
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall												

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,010$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,22; 0,51]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-107).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie durch das Merkmal ECOG-Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hauptanalyse

Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^g
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion ^b	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Alter									
<65	122	37 (30,3)	Nicht erreicht [13,6; -]	129	49 (38,0)	8,6 [6,2; 11,4]	0,54 [0,35; 0,84]	0,006	0,043
≥65	24	9 (37,5)	24,7 [4,1; 24,7]	21	15 (71,4)	1,6 [1,4; 2,8]	0,24 [0,09; 0,65]	0,005	

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,043$ ergibt sich sowohl in der Subgruppe nach Alter < 65 Jahre (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,35; 0,84]; $p = 0,006$) als auch in der Subgruppe nach Alter ≥ 65 Jahre (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,09; 0,65]; $p = 0,005$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-108).

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 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: 204 ^a	KEYNOTE	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions- test ^g
EORTC Emotionale Funktion ^b	QLQ-C30	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}		
Vorangegangene Therapie										
Eine vorangegangene Therapie	25	3 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	26	12 (46,2)	10,5 [1,6; -]	0,20 [0,06; 0,72]	0,014	0,043	
Mindestens zwei vorangegangene Therapien	121	41 (33,9)	25,7 [11,1; -]	124	53 (42,7)	6,4 [4,5; 10,8]	0,53 [0,35; 0,82]	0,004		
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020										
b: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen										
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set										
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode										
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) (Wald-Konfidenzintervall)										
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)										
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppe, Vorangegangene auto-SZT (ja vs. nein) und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie) als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)										
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall										

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,043$ ergibt sich sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einer vorangegangenen Therapie (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,06; 0,72]; $p = 0,014$) als auch in der Subgruppe der Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,82]; $p = 0,004$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-109).

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 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 durch das Merkmal Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten******Unerwünschte Ereignisse gesamt***

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a		Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
ECOG-Leistungsstatus										
0		84	81 (96,4)	2,7 [0,7; 4,1]	99	94 (94,9)	2,3 [1,1; 3,1]	0,76 [0,56; 1,03]	0,080	0,010
1		63	63 (100,0)	1,0 [0,1; 2,9]	53	49 (92,5)	2,9 [1,1; 5,7]	1,44 [0,99; 2,11]	0,057	

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik
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 Unerwünschte Ereignisse gesamt lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,010$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 sowie in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-110).

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

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
ECOG-Leistungsstatus									
0	84	81 (96,4)	2,9 [0,9; 4,9]	99	92 (92,9)	3,1 [1,1; 3,1]	0,83 [0,61; 1,13]	0,247	0,029
1	63	62 (98,4)	1,0 [0,1; 3,0]	53	49 (92,5)	3,1 [1,3; 5,7]	1,46 [0,99; 2,13]	0,053	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020									
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik									
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; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 sowie in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-111).

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

*Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse*Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie									
Primär refraktär	60	12 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	62	4 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,69 [0,52; 5,49]	0,385	0,007
Rezidiv < 12 Monate	41	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	42	11 (26,2)	Nicht erreicht [46,4; -]	0,27 [0,08; 0,85]	0,025	
Rezidiv ≥ 12 Monate	47	4 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	48	12 (25,0)	Nicht erreicht [65,7; -]	0,26 [0,08; 0,83]	0,022	
Vorangegangene Therapie									
Eine vorangegangene Therapie ^g	27	4 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	27	6 (22,2)	Nicht erreicht [65,7; -]	0,41 [0,11; 1,49]	0,176	0;020
Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ^h	55	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	56	17 (30,4)	Nicht erreicht [46,4; -]	0,26 [0,11; 0,65]	0,004	
Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^g	66	9 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	69	4 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,52; 5,70]	0,370	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020									
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik									
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: Auto-SZT war keine Behandlungsoption									
h: Auto-SZT Versagen									
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie und Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,007$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit primär refraktärem Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv < 12 Monate (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,08; 0,85]; $p = 0,025$), sowie in der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv ≥ 12 Monate (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,08; 0,83]; $p = 0,022$) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-112).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,020$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien inkl. auto-SZT ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,11; 0,65]; $p = 0,004$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Eine vorangegangene Therapie, bzw. der Subgruppe Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-112).

Für die Subgruppe Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹) besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der geringen Subgruppengröße in der Subgruppe Eine vorangegangene Therapie. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse durch die Merkmale Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie und Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt: PT ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
ECOG-Leistungsstatus									
0	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	99	17 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,15 [0,04; 0,52]	0,003	0,006
1	63	7 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,37; 5,62]	0,601	

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020

b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik

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: PT: Neutropenie

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,04; 0,52]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-113).

Für die Subgruppe ECOG-Leistungsstatus besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) durch das Merkmal ECOG-Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt: SOC ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter									
<65	122	27 (22,1)	Nicht erreicht [-; -]	130	66 (50,8)	24,6 [19,7; 45,0]	0,23 [0,15; 0,38]	< 0,001	0,031
≥65	26	12 (46,2)	76,7 [13,7; 76,7]	22	11 (50,0)	27,9 [7,4; 65,7]	0,56 [0,24; 1,34]	0,191	
Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie									
Primär refraktär	60	19 (31,7)	Nicht erreicht [54,4; -]	62	20 (32,3)	59,4 [24,6; 59,4]	0,61 [0,31; 1,19]	0,145	0,031
Rezidiv < 12 Monate	41	9 (22,0)	Nicht erreicht [-; -]	42	28 (66,7)	22,7 [10,1; 29,3]	0,21 [0,10; 0,46]	< 0,001	
Rezidiv ≥ 12 Monate	47	11 (23,4)	Nicht erreicht [55,4; -]	48	29 (60,4)	21,7 [10,4; 38,4]	0,19 [0,09; 0,38]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020									
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik									
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: SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich in der Subgruppe Alter < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,15; 0,38]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-114).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit primär refraktärem Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv < 12 Monate (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,10; 0,46]; $p < 0,001$), sowie in der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv ≥ 12 Monate (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,09; 0,38]; $p < 0,001$) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-114).

Für die Subgruppe Alter besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der wenigen Patienten in der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ durch die Merkmale Alter und Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt: PT ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter									
<65	122	1 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	130	19 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,04 [0,00; 0,27]	0,001	0,010
≥65	26	3 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	22	2 (9,1)	Nicht erreicht [27,9; -]	1,01 [0,17; 6,11]	0,991	
Region									
EU	47	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	45	1 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,15; 18,97]	0,662	0,034
Ex-EU	101	2 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	107	20 (18,7)	Nicht erreicht [59,4; -]	0,07 [0,02; 0,30]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020									
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin		Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f	
Unerwünschte Ereignisse gesamt: PT ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik								
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: PT: Periphere sensorische Neuropathie								
KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms								

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter und Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,010$ ergibt sich in der Subgruppe Alter < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,04 [0,00; 0,27]; $p = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-115).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ ergibt sich in der Subgruppe Region EU kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Region Ex-EU zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,02; 0,30]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-115).

Für die Subgruppe Alter bzw. Region besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre bzw. Region EU. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) durch die Merkmale Alter und Region als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2): PT ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Vorangegangene Therapie									
Eine vorangegangene Therapie ^h	27	4 (14,8)	Nicht erreicht [71,4; -]	27	8 (29,6)	Nicht erreicht [19,3; -]	0,32 [0,09; 1,10]	0,070	0,040
Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT ⁱ	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	56	14 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,05; 0,60]	0,006	
Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT ^h	66	14 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	69	14 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,37; 1,68]	0,536	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020 b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik 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: PT: Übelkeit h: Auto-SZT war keine Behandlungsoption i: Auto-SZT Versagen auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms									

Für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,040$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,05; 0,60]; $p = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Eine vorangegangene Therapie, bzw. der Subgruppe Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-116).

Für die Subgruppe Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹) besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht

eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der geringen Subgruppengröße in der Subgruppe Eine vorangegangene Therapie. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) durch das Merkmal Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie⁹ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien inkl. auto-SZT¹⁰ vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien exkl. auto-SZT⁹) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktionstest ^f
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2): SOC ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter									
<65	122	24 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	130	61 (46,9)	29,3 [21,7; 46,4]	0,25 [0,15; 0,41]	< 0,001	0,006
≥65	26	12 (46,2)	76,7 [13,7; 76,7]	22	8 (36,4)	30,1 [24,3; 65,7]	0,80 [0,31; 2,06]	0,648	

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik
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: SOC: Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in der Subgruppe Alter < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,15; 0,41]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-117).

Für die Subgruppe Alter besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ durch das Merkmal Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2); PT ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter									
<65	122	1 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	130	17 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,04 [0,01; 0,33]	0,003	0,013
≥65	26	3 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	22	2 (9,1)	Nicht erreicht [27,9; -]	1,01 [0,17; 6,11]	0,991	
Region									
EU	47	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	45	1 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,15; 18,97]	0,662	0,042
Ex-EU	101	2 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	107	18 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,08 [0,02; 0,36]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik
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: PT: Periphere sensorische Neuropathie

Für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Alter und Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,013$ ergibt sich in der Subgruppe Alter < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,33]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-118).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ ergibt sich in der Subgruppe Region EU kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe Region Ex-EU zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,02; 0,36]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab (siehe Tabelle 4-118).

Für die Subgruppe Alter bzw. Region besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe

Alter ≥ 65 Jahre bzw. Region EU. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) durch die Merkmale Alter und Region als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): SOC ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie									
Primär refraktär	60	9 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	62	6 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,37; 3,14]	0,892	0,045
Rezidiv < 12 Monate	41	4 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	42	7 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,10; 1,36]	0,137	
Rezidiv ≥ 12 Monate	47	1 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	48	8 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,11 [0,01; 0,88]	0,037	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020									
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik									
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: SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,045$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv ≥ 12 Monate ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 0,88]; $p = 0,037$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der Patienten mit primär refraktärem Erkrankungsstatus, sowie in der Subgruppe der Patienten mit Rezidiv < 12 Monate zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-119).

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

insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ durch das Merkmal Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a	Pembrolizumab			Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): PT ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
ECOG-Leistungsstatus									
0	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	99	11 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,002
1	63	4 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,20; 6,59]	0,883	

a: Datenschnitt: 16. Januar 2020
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik
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: PT: Neutropenie
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,002$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-120).

Für die Subgruppe ECOG-Leistungsstatus besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des

Lymphsystems“) durch das Merkmal ECOG-Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 204 ^a		Pembrolizumab		Brentuximab Vedotin			Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin		p-Wert für Interaktions-test ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): SOC ^g	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Vorangegangene Therapie									
Eine vorangegangene Therapie	27	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	27	6 (22,2)	60,0 [31,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,031
Mindestens zwei vorangegangene Therapien	121	4 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	125	6 (4,8)	Nicht erreicht [54,0; -]	0,31 [0,08; 1,15]	0,079	
a: Datenschnitt: 16. Januar 2020									
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und Konfidenzintervall nach Wald-Statistik									
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: SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der Patienten mit zwei vorangegangenen Therapien zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 4-121).

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ durch das Merkmal Vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Fazit

Zusammenfassend ist kein erkennbares Muster von Effektmodifikationen über die Endpunkte hinweg zu erkennen. Bei den vorliegenden Effektmodifikationen ist zudem keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale erkennbar, sodass im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, insgesamt nur von scheinbaren Effektmodifikationen ausgegangen wird.

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 204***Publikationen***

Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study (73).

Studienbericht

A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (KEYNOTE-204) (72).

Studienregistereinträge***ClinicalTrials.gov***

NCT02684292 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204) (69).

Verfügbar

unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684292?term=NCT02684292&draw=2&rank=1>

EU Clinical Trials Register

2015-005053-12 - A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (70). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005053-12>

ICTRP Portal

NCT02684292 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204) (71). Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292>

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 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-123: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-125: 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
						Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-126: 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)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 4.3.1.3.2.

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.

4.3.2.2.2 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 4-127: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-128: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-130: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 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.

Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten, wie den pädiatrischen Patienten, unterliegt das Studiendesign einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zur Recherche nach RCT auch nach *pädiatrischen Studien jeglichen Studientyps ohne Einschränkung der Vergleichstherapie* gesucht, um Evidenz der höchstmöglichen Evidenzstufe zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL wird, da keine RCT identifiziert werden konnte, ein **Evidenztransfer** durchgeführt, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (6, 7). Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (8).

Für erwachsene Patienten mit rrcHL wurde eine RCT identifiziert, welche unter Abschnitt 4.3.1 dargestellt wird. Im Folgenden werden daher ausschließlich pädiatrische Patienten mit rrcHL betrachtet.

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-131: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 051	Ja	Ja	Phase I ^a : abgeschlossen, Phase II ^a : laufend.	<u>Geschätzte Dauer:</u> 89 Monate <u>Datenschnitte^b:</u> 8. Datenschnitt 03.09.2018 9. Datenschnitt 10.01.2020	<u>Phase I (Dosisfindung):</u> Pembrolizumab, 2 mg/kg KG (Dosisescalation bis 5 oder 10 mg/kg KG; maximal 200 mg) i. v. alle 3 Wochen <u>Phase II:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg KG (maximal 200 mg) i. v. alle 3 Wochen

a: Die Phase I der KEYNOTE 051 ist bereits abgeschlossen und bildete eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen. Die Phase II der KEYNOTE 051 ist noch laufend und bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosis von Pembrolizumab in den folgenden Kohorten: rrcHL; fortgeschrittenes Melanom; PD-L1-positiv fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder andere Lymphome; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre MSI-H solide Tumore. Die Rekrutierung ist noch laufend und wird für alle Kohorten ausgenommen der Patienten mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen fortgesetzt.

b: Für die Studie KEYNOTE 051 sind keine Datenschnitte gemäß Protokoll präspezifiziert. Für die Studie KEYNOTE 051 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung neun Datenschnitte vom 29. Dezember 2015, 22. Januar 2016, 12. Juli 2016, 7. November 2016, 17. Februar 2017, 10. Oktober 2017, 16. Februar 2018, 3. September 2018 und vom 10. Januar 2020 vor. Für die ersten sieben Datenschnitte liegen keine Studienberichte vor, es wurden lediglich Kongress-Präsentationen erstellt (75-79). Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 3. September 2018 sind im ersten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzeptes übermittelt. Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 sind im zweiten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt.

i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 4-131 ist der 4. Januar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-132: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 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. Januar 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 1.170 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 215) wurden die verbleibenden 955 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-6) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 935 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 20 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 20 Publikationen erfüllte eine Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 4-93). Es handelt sich dabei um die Studie KEYNOTE 51.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt Anhang 4-A4 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt Anhang 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

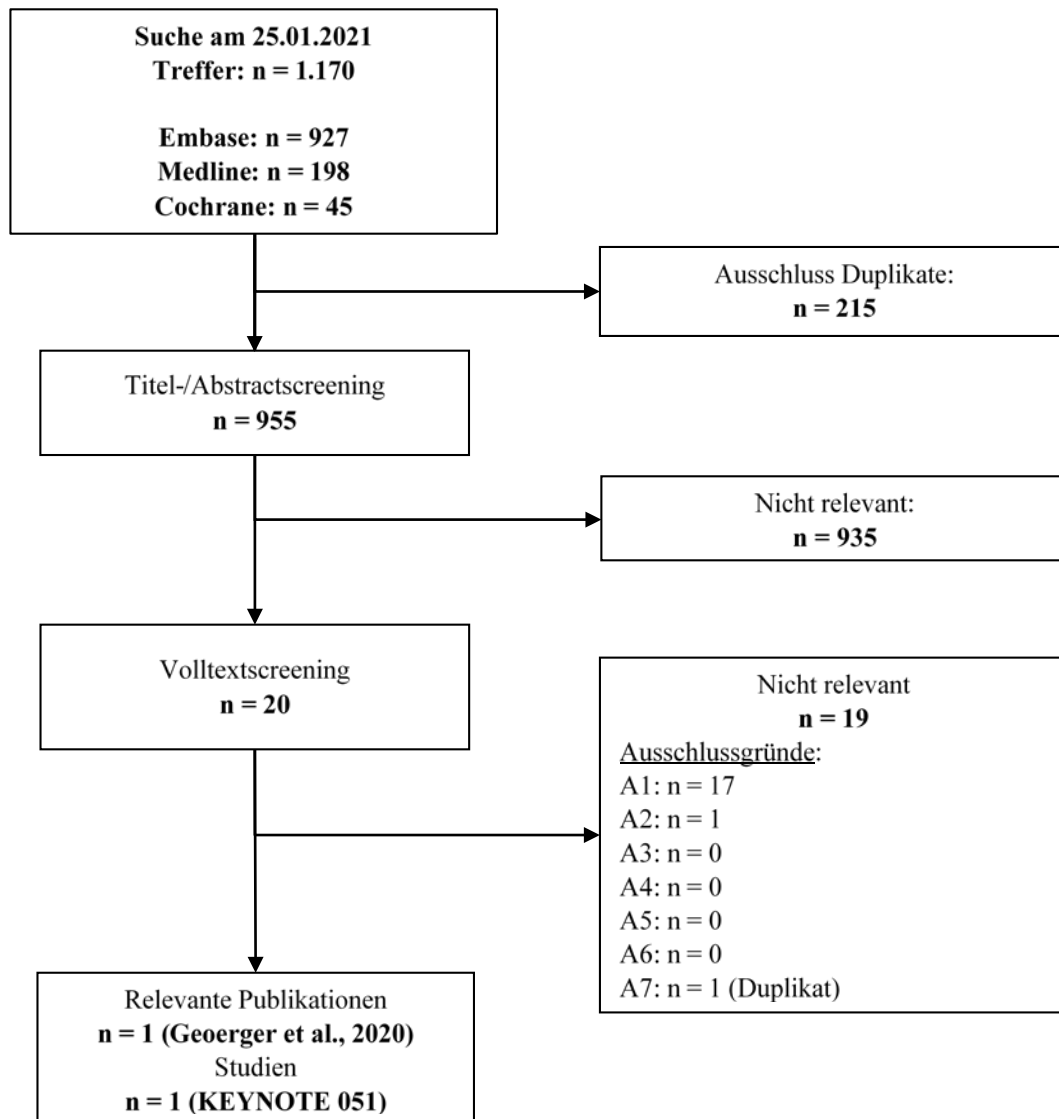


Abbildung 4-93: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 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 4-10) 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 27. Januar 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 4-6) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-133). Über das Suchportal der EMA sowie der AMIS- bzw. AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 28. Januar 2021 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt Anhang 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt Anhang 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-133: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

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 051	ClinicalTrials.gov: NCT02332668 (80), EU-CTR: 2014-002950-38 (81), ICTRP: NCT02684292 (82), EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA (83)	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 4-12 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-133 ist der 27./28. Januar 2021.

4.3.2.3.1.4 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 4-10) 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.

Für die in der Studienregistersuche und in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 051 erfolgte am 28. Januar 2021 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 051
- 3475-051
- MK-3475-051
- NCT04210115 (NCT-Nummer)
- 2014-002950-38 (EudraCT-Nummer)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2015-08-15-D-186
- 2018-09-15-D-375
- 2019-04-01-D-446
- 2019-12-01-D-502

wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 051.

Tabelle 4-134: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

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/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 4-134 ist der 28. Januar 2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

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 4-135: Studienpool – weitere Untersuchungen

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						
-	-	-	-	-	-	-
Aktivkontrollierte, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
Nicht kontrolliert, einarmig						
KEYNOTE 051	ja	ja	nein	ja (84, 85)	ja (80-83)	ja (86)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss						

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.

4.3.2.3.2.1 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.

Tabelle 4-136: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 051	Einarmig, nicht randomisiert, Phase I/II, offen, multizentrisch	Kinder und Jugendliche ≥ 6 Monate und < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Melanom; PD-L1- positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen; fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren^a Kinder und Jugendliche ≥ 3 Jahre und < 18 Jahre mit rrcHL, nach mindestens einer vorangegangenen Therapie^b: • Refraktär nach Erstlinientherapie • Hoch-Risiko und Rezidiv nach Erstlinientherapie • Refraktär oder	Pembrolizumab, alle Kohorten (N^c = 161), Pembrolizumab, rrcHL Kohorte (N^c = 22)	<u>Screening:</u> Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn <u>Behandlung:</u> Bis zur bestätigten Krankheitsprogression; Auftreten unzumutbarer Toxizität; Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen; Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten; Schwangerschaft; Nicht-Einhaltung der Behandlungs-/ Studienanforderungen, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab^d <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur	<u>51 Studienzentren in 12 Ländern:</u> Australien (3) Brasilien (1), Deutschland (2), Frankreich (1), Israel (1), Italien (1), Kanada (2), Neuseeland (1) Schweden (1) Südkorea (1) Vereinigtes Königreich (1) Vereinigte Staaten (36) <u>Beginn:</u> 23. März 2015 Phase I: abgeschlossen, Phase II: laufend.	Phase I^f: Dosisfindung, Dosisbestätigung und Charakterisierung PK, Sicherheit und Verträglichkeit Phase I + II/II^f: <u>Primäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate (zentrale Bewertung), Nebenwirkungen <u>Sekundäre Endpunkte</u> Objektive Ansprechrate (zentrale Bewertung und Prüfarzt Bewertung), Dauer des Ansprechens, Progressionsfreie Überleben, Gesamtüberleben <u>Explorativer Endpunkt für rrcHL Kohorte:</u> Objektive

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Rezidiv nach Zweitlinientherapie		Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen <u>Datenschnitte^e:</u> 8. Datenschnitt 03.09.2018 (Interimsanalyse 8) 9. Datenschnitt 10.01.2020 (Interimsanalyse 9)		Ansprechrate anhand Lugano-Kriterien
a: Die in die Studie KEYNOTE 051 eingeschlossenen weiteren Indikationen (fortgeschrittenes Melanom; PD-L1 positive fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder andere Lymphome; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre MSI-H solide Tumore) sind nicht Gegenstand der hier vorliegenden Nutzenbewertung. b: In der Studie KEYNOTE 051 wurden insgesamt 22 Patienten eingeschlossen, wovon sich 19 Patienten in einer späteren Therapielinie befinden. Die Studie KEYNOTE 051 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population: Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. c: Anzahl der Patienten: ASaT-Population d: Die Patienten, die ein komplettes Ansprechen nach mindestens acht Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben und mindestens zwei weitere Behandlungszyklen nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Krankheitsprogresses konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden („second course phase“). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10. Januar 2020) betraf dies zwei Patienten. e: Für die Studie KEYNOTE 051 sind keine Datenschnitte gemäß Protokoll präspezifiziert. Für die Studie KEYNOTE 051 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung neun Datenschnitte vom 29. Dezember 2015, 22. Januar 2016, 12. Juli 2016, 7. November 2016, 17. Februar 2017, 10. Oktober 2017, 16. Februar 2018, 3. September 2018 und vom 10. Januar 2020 vor. Für die ersten sieben Datenschnitte liegen keine Studienberichte vor, es wurden lediglich Kongress-Präsentationen erstellt (75-79). Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 3. September 2018 sind im ersten Studienbericht für die KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzeptes übermittelt. Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 sind im zweiten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt. f: Die Phase I der KEYNOTE 051 ist bereits abgeschlossen und bildete eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1 positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
soliden Tumoren oder anderen Lymphomen. Es wurden keine Patienten mit rrcHL für die Phase I rekrutiert. Die Phase II der KEYNOTE 051 ist noch laufend und bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosis von Pembrolizumab in den folgenden Kohorten: rrcHL; fortgeschrittenes Melanom; PD-L1 positive fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder andere Lymphome; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre MSI-H solide Tumore. Die Rekrutierung ist noch laufend und wird für alle Kohorten ausgenommen der Patienten mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen fortgesetzt. ASaT: All-Subjects-as-Treated; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PK: Pharmakokinetik; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom						

Tabelle 4-137: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Pembrolizumab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE 051	<u>Phase I^a</u>: 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen, äquivalent zur klinischen Dosierung bei Erwachsenen. Auf Grundlage von Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit fand keine Eskalation oder Deeskalation der Dosierung statt. <u>Phase II</u>: Die in Phase I bestätigte Pembrolizumab Dosis von 2 mg/kg KG (maximal 200 mg) i. v. alle 3 Wochen für bis zu 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-136)	<u>Erlaubte Begleittherapien</u>: Die nach Ermessen des Prüfarztes für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u>: • Antineoplastische systemische Chemotherapie oder Biologika • Andere Immuntherapien als Pembrolizumab • Andere Chemotherapien • Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab • Strahlentherapie • Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Studienbehandlung und während der Studienteilnahme. • Systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Behandlung von akuten Symptomen eines unerwünschten Ereignisses
a: Die Phase I der KEYNOTE 051 ist bereits abgeschlossen und bildet eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1 positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen. Es wurden keine Patienten mit rrCHL für die Phase I rekrutiert. i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm, PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1		

Im Nachfolgenden wird ausschließlich die rrCHL-Kohorte aus KEYNOTE 051 betrachtet, welche für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist (Phase II).

Tabelle 4-138: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b
Charakteristikum	N ^c = 22
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	8 (36,4)
Männlich	14 (63,6)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	14,9 (1,7)
Median (Q1; Q3)	15,0 (14,0; 16,0)
Min, Max	11,0; 17,0
Alter (Jahre), n (%)	
10 - 13	4 (18,2)
14 - 17	18 (81,8)

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b
Charakteristikum	N ^c = 22
Region, n (%)	
WHO-Stratum A	8 (36,4)
Rest der Welt	14 (63,6)
Hautfarbe, n (%)	
Weiß	15 (68,2)
Andere	7 (31,8)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn, n (%)	
Ja	0 (0,0)
Nein	6 (27,3)
Fehlend	16 (72,7)
Lansky/Karnofsky Play Score, n (%)	
100	14 (63,6)
90	3 (13,6)
80	4 (18,2)
Fehlend	1 (4,5)
Lansky/Karnofsky Play Score, n (%)	
100-90	17 (77,3)
80-70	4 (18,2)
Fehlend	1 (4,5)
B-Symptome zu Studienbeginn, n (%)	
Ja	2 (9,1)
Nein	5 (22,7)
Fehlend	15 (68,2)
Krankheitsstadium, n (%)	
IA	2 (9,1)
II	1 (4,5)
IIA	3 (13,6)
IIB	1 (4,5)
IIE	1 (4,5)
III	1 (4,5)
IIIA	3 (13,6)
IIIB	4 (18,2)
IV	4 (18,2)
IVB	2 (9,1)
Hirnmetastasen, n (%)	
Ja	0 (0,0)
Nein	22 (100,0)
Vorangegangene adjuvante/neo-adjuvante Therapie, n (%)	
Ja	1 (4,5)
Nein	21 (95,5)
Patienten ohne Vorbehandlung, n (%)	
Ja	0 (0,0)
Nein	22 (100,0)
Anzahl der vorherigen Therapien für rezidivierende/metastasierende Erkrankungen^d, n (%)	
0	0 (0,0)
1	3 (13,6)
2	10 (45,5)
3	2 (9,1)
4	3 (13,6)
5 oder mehr	4 (18,2)

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b
Charakteristikum	N ^c = 22
Vorangegangene auto-SZT, n (%)	
Ja	4 (18,2)
Unbekannt	18 (81,8)
Vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin, n (%)	
Ja	9 (40,9)
Nein	13 (59,1)
vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	10 (45,5)
Nein	12 (54,5)
PD-L1 Status, n(%)	
Negativ	0 (0,0)
Positiv	19 (86,4)
nicht auswertbar	1 (4,5)
Fehlend	2 (9,1)
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population d: Patienten ohne Vorbehandlung oder mit adjuvanter oder neo-adjuvanter Vorbehandlung werden als 0 kategorisiert auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulationen (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b
Patienten in der Population ^c	n (%)
22	
Status der Studie, n (%)	
Abbruch	1 (4,5)
Behandlungsstatus, n (%)	
Begonnen ^c	22
Abbruch	18 (81,8)
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom	

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

Die Studie KEYNOTE 051 ist eine multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrHL, nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. Die Studie KEYNOTE 051 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population: Pädiatrische Patienten mit rrHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Neben Patienten mit rrHL wurden auch weitere Indikationen (fortgeschrittenes Melanom; PD-L1-positive fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder andere Lymphome; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre MSI-H solide Tumore) eingeschlossen, welche jedoch nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen und somit nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind. In Phase I der KEYNOTE 051 wurden keine Patienten mit rrHL rekrutiert. Ursprünglich wurden die Patienten mit rrHL für die Phase II in die Kohorte der PD-L1-positiven soliden Tumore eingeschlossen, jedoch wurde zu einem späteren Zeitpunkt eine eigene rrHL Kohorte aufgemacht, welche unabhängig vom PD-L1-Status eingeschlossen wurde.

Die Phase I untersuchte neben der Sicherheit und Verträglichkeit die in der Phase II anzuwendende Dosis von Pembrolizumab (Dosisfindungsstudie mit Dosisbestätigung, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik). Die Anfangsdosis von Pembrolizumab betrug 2 mg/kg Q3W und erwies sich als sicher und gut verträglich, die pharmakokinetischen Ziele wurden erreicht. Daher wurde das Dosierungsschema in Phase I/II nicht geändert und stellt die empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten dar.

Primäres Ziel der Phase II für die rrHL-Kohorte war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab sowie der Wirksamkeit gemessen anhand des ORR durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007. Neben der Wirksamkeit gemessen anhand des Progressionsfreien Überlebens, der ORR sowie der Dauer des Ansprechens (BICR sowie durch den Prüfarzt, gemäß IWG-Kriterien 2007) war das Gesamtüberleben ein weiterer sekundärer Endpunkt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression per IWG-Kriterien 2007 untersucht durch den Prüfarzt, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität, zum Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, zu einem Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, zu einer Schwangerschaft, bis zur Nicht-Einhaltung der Behandlungs-/ Studienanforderungen, oder bis zum Abbruch aus administrativen Gründen.

Die Patienten, die ein komplettes Ansprechen nach mindestens acht Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben und mindestens zwei weitere Behandlungszyklen nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Krankheitsprogresses konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden („second course phase“). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10. Januar 2020) betraf dies zwei Patienten.

Patienten, die die Studienmedikation aufgrund anderer Gründe als einer Krankheitsprogression abbrechen, werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Beginn einer Folgetherapie, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Lost to Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus weiter nachverfolgt.

Behandlungsdauer/Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von patientenindividueller Dauer. Die Nachbeobachtung erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird. Vor dem Hintergrund des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 beträgt die mediane Behandlungsdauer 11,30 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse beträgt 12,29 Monate und für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 14,23 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beläuft sich auf 23,67 Monate.

Die geplante Beobachtungsdauer für die Endpunkte B-Symptomatik, Objektive Ansprechrates, Komplette Remission und Progressionsfreies Überleben erfolgt bis zur Visite zum Behandlungsende (bis 30 Tage nach Studienabbruch, bzw. Studienabschluss) oder für Patienten ohne Krankheitsprogression bei Therapieabbruch weiterhin alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression. Die geplante Beobachtungsdauer für die Endpunkte Objektive Ansprechrates, Komplette Remission und Progressionsfreies Überleben erfolgt für Patienten im Second-Course Treatment ohne Krankheitsprogression bei Therapieabbruch weiterhin alle 8-12 Wochen²¹ bis zum Beginn einer neuen onkologischen Folgetherapie, Krankheitsprogression, Tod oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintritt.

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) und die Rate an SZT als Folgetherapie werden nach Behandlungsende alle 12 Wochen bis zum Studienende oder Tod erhoben.

Datenschnitte

Bei der KEYNOTE 051 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie. Für die Studie KEYNOTE 051 sind keine Datenschnitte zu festen Zeitpunkten gemäß Protokoll präspezifiziert. Datenschnitte werden auf Basis des

²¹ Für Patienten mit Second Course Treatment innerhalb der ersten 6 Monate: alle 8 Wochen.

sequenziellen Designs und Monitorings durchgeführt. So sollen bei Einschluss von mindestens 10 Patienten in einer der pädiatrischen Kohorten Interimsanalysen durchgeführt werden.

Für die Studie KEYNOTE 051 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung neun Datenschnitte vom 29. Dezember 2015, 22. Januar 2016, 12. Juli 2016, 7. November 2016, 17. Februar 2017, 10. Oktober 2017, 16. Februar 2018, 3. September 2018 und vom 10. Januar 2020 vor. Für die ersten sieben Datenschnitte liegen keine Studienberichte vor, es wurden lediglich Kongress-Präsentationen erstellt (75-79). Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 3. September 2018 sind im ersten Studienbericht für die KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzepes übermittelt. Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 sind im zweiten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt.

Die Rekrutierung für die pädiatrischen Patienten mit rrcHL der Studie KEYNOTE 051 ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 10. Januar 2020 wurden 22 Patienten in die rrcHL Kohorte eingeschlossen. Aufgrund der Rekrutierung weiterer Patienten und aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird der aktuelle Datenschnitt vom 10. Januar 2020 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Hauptergebnisse des früheren Datenschnitts vom 3. September 2018 (N = 18) werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-140.

Tabelle 4-140: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 051

Datenschnitt ^a	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien ^b	Relevanz für Zusatznutzenableitung
8. Datenschnitt (post-hoc) (84)	3. September 2018	Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen	Ergänzender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe Anhang 4-G)
9. Datenschnitt (post-hoc) (85)	10. Januar 2020	Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen	Der Datenschnitt wird als zulassungsbegründender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.
a: Für die Studie KEYNOTE 051 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung neun Datenschnitte vom 29. Dezember 2015, 22. Januar 2016, 12. Juli 2016, 7. November 2016, 17. Februar 2017, 10. Oktober 2017, 16. Februar 2018, 3. September 2018 und vom 10. Januar 2020 vor. Für die ersten sieben Datenschnitte liegen keine Studienberichte vor, es wurden lediglich Kongress-Präsentationen erstellt (75-79). b: Es wurden keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.			

Patientenpopulation

Insgesamt wurden 22 Patienten mit rrcHL in die Studie KEYNOTE 051 eingeschlossen, von denen 22 Patienten mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhielten. Vier Patienten (18,2 %) befinden sich noch in Behandlung mit der Studienmedikation, 18 (81,8 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen (15 Patienten, 68,2 %) bzw. abgeschlossen (drei Patienten, 13,6 %). Der häufigste Grund für den Abbruch der Studienmedikation war eine Krankheitsprogression (neun Patienten, 40,9 %). Als weitere Gründe wurden Unerwünschte Ereignisse (zwei Patienten, 9,1 %), klinische Progression, komplettes Ansprechen, eine Folgetherapie oder die Entscheidung des Arztes angegeben (jeweils ein Patient, 4,5 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studie KEYNOTE 051 sind dem Anhang 4-E zu entnehmen.

Aufgrund des Studiendesigns erfolgte keine Stratifizierung.

Das mittlere Alter der Patienten war 14,9 Jahre. Es wurden mehr männliche Patienten (14 Patienten, 63,6 %) als weibliche Patienten (acht Patienten, 36,4 %) eingeschlossen. Acht (36,4 %) Patienten sind dem World Health Organization (WHO) Stratum A zuzuordnen, 14 (63,6 %) den anderen Ländern. Es waren überwiegend Patienten mit weißer Hautfarbe in der Studie.

Zehn Patienten (45,5 %) erhielten vor Studientherapie bereits zwei Vortherapien, drei Patienten (13,6 %) erhielten eine Vortherapie. Die Patienten befinden sich mehrheitlich in späteren Therapielinien und erhielten zu 86,4 % mindestens zwei vorangegangene Therapien. Die Mehrheit der Patienten erhielt keine vorangegangene Brentuximab Vedotin Therapie. Ein Großteil der Patienten befand sich in Stadium-III oder höher. Eine Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn lag in den Fällen, in denen Werte dokumentiert sind, nicht vor (27,3%). Innerhalb der einzelnen Skalen des Lansky (Patienten ≥ 16 Jahre) bzw. Karnofsky Play Score (Patienten < 16 Jahre) weisen 14 Patienten (63,6 %) einen Wert von 100 auf. Drei Patienten (13,6 %) zeigen einen Wert von 90 und vier Patienten (18,2 %) einen Wert von 80. Um eine Vergleichbarkeit mit dem ECOG-Leistungsstatus zu ermöglichen, werden die einzelnen Skalen in Kategorien mit den Werten 100 und 90 sowie 80 und 70 zusammengefasst ((87, 88), Tabelle 4-141). Hierbei entspricht die Kategorie des Lansky/Karnofsky Play Score von 100-90 einem ECOG-Leistungsstatus von 0 und die Kategorie von 80-70 einem ECOG-Leistungsstatus von 1 (siehe Tabelle 4-141). In diesen zusammengefassten Kategorien zeigen 17 Patienten (77,3 %) einen Wert von 100-90 und vier Patienten (18,2 %) einen Wert von 80-70.

Tabelle 4-141: Übersicht zu ECOG-Leistungsstatus und Lansky/Karnofsky Play Score

Performance Status Criteria					
ECOG (Zubrod)		Karnofsky		Lansky	
Score	Description	Score	Description	Score	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease	100	Normal, no complaints, no evidence of disease.	100	Fully active, normal.

Performance Status Criteria					
ECOG (Zubrod)		Karnofsky		Lansky	
Score	Description	Score	Description	Score	Description
	performance without restriction.	90	Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease.	90	Minor restrictions in physically strenuous activity.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework, office work.	80	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease.	80	Active, but tires more quickly.
		70	Cares for self, unable to carry on normal activity or do active work.	70	Both greater restriction of, and less time spent in, play activity.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50 % of waking hours.	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his/her needs.	60	Up and around, but minimal active play; keeps busy with quieter activities.
		50	Requires considerable assistance and frequent medical care.	50	Gets dressed, but lies around much of the day; no active play; able to participate in all quiet play and activities.
3	Capable on only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50 % of waking hours.	40	Disabled, requires special care and assistance.	40	Mostly in bed, participates in quiet activities.
		30	Severely disabled, hospitalization indicated. Death not imminent.	30	In bed, needs assistance even for quiet play.
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to a bed or chair.	20	Very sick, hospitalization indicated. Death not imminent.	20	Often sleeping, play entirely limited to very passive activities.
		10	Moribund, fatal processes progressing rapidly.	10	No play, does not get out of bed.
5	Dead	0	Dead	0	Dead
Quelle: nach (87)					

Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation

Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Präzisierung des Anwendungsgebietes zu pädiatrischen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens **zwei** vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Demnach sind Patienten nach **einer** vorangegangenen Therapie zwar in der Studie KEYNOTE 051 enthalten, aber nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Dieses Patientenkollektiv entspricht lediglich 13,6 % der Patienten (drei der 22 Patienten) in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 051. Somit sind über 80 % der in die Studie KEYNOTE 051 eingeschlossenen Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst und erfüllen das Kriterium bezüglich

der Population gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 (2). Auch erfolgte die Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels in der Studie KEYNOTE 051 zulassungskonform. Zusammenfassend kann die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Der Prozentsatz aller Patienten, die einen weißen ethnischen Hintergrund hatten, war mit 68,2 % am höchsten. Ein hoher Anteil der Patienten in dieser Studie wurde in Europa behandelt. Zum anderen sind die demografischen Eigenschaften der Studienpopulation hinsichtlich des Alters und der Geschlechterverteilung mit pädiatrischen Patienten mit rrcHL in Deutschland vergleichbar (89, 90).

Vergleichbarkeit der Studien und Studienpopulationen (KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204)

Hinsichtlich der Charakteristika der Studienpopulation ist die pädiatrische Studie KEYNOTE 051 vergleichbar mit der Studie KEYNOTE 204, welche erwachsene Patienten einschließt. Jeweils mehr Patienten in beiden Studien sind männlich. Die Patienten aus beiden Studien kommen circa zu einem Drittel aus Europa, und auch die Ethnie mit überwiegendem Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe ist vergleichbar. Die Mehrheit der Patienten in beiden Studien weist einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bzw. eine vergleichbare Lansky/Karnofsky Play Score Kategorie von 100-90 auf. Die erwachsenen und pädiatrischen Patienten sind somit hinsichtlich des Krankheitsstatus bzw. der Krankheitsstadien vergleichbar. Da die Patienten in beiden Studien im Rezidiv oder refraktär auf die Vortherapie sind, ist das eingeschlossene Patientenkollektiv auch hinsichtlich der therapeutischen Optionen vergleichbar. Im Median erhielten die Patienten vorab zwei Therapieregime. Zusammenfassend befinden sich sowohl die erwachsenen als auch die pädiatrischen Patienten in späteren Therapielinien nach Rezidiv bzw. sind refraktär auf die vorangegangene Therapie und haben somit nur noch eingeschränkte Therapieoptionen (siehe auch Modul 3A). Aus Sicht von MSD ist Brentuximab Vedotin als Monotherapie die geeignete Therapieoption für Erwachsene und kann in späteren Linien in der patientenindividuellen Abwägungen auch eine geeignete Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit rrcHL sein. Es wird demzufolge von einer Vergleichbarkeit der Studienpopulation der erwachsenen Patienten mit rrcHL in der KEYNOTE 204 mit der Studienpopulation der pädiatrischen Patienten mit rrcHL in der KEYNOTE 051 ausgegangen.

Hinsichtlich der Studiencharakteristika sind die Studien KEYNOTE 204 und KEYNOTE 051 in den meisten Punkten vergleichbar. Die primären, sekundären und explorativen Endpunkte sind (mit Ausnahme der dem Studiendesign geschuldeten Phase I der KEYNOTE 051) vergleichbar und wurden weitestgehend identisch operationalisiert. Auch die geplanten Beobachtungszeiten wie z. B. die Nachbeobachtung zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist identisch. Weitere

Charakteristika der beiden Studien wie mögliche Gründe, die einen Behandlungsabbruch bedingen oder erlaubte Begleitmedikationen, sind ebenfalls vergleichbar. Auch die Dosierung, die Darreichungsform und das Dosierungsschema von Pembrolizumab sind in beiden Studien ähnlich, bzw. identisch und die Behandlung wird jeweils bis zu 24 Monate bzw. bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgeführt. Beide Studien sind zudem auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Durch die dargestellte Vergleichbarkeit der Studien KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204, sowie der Studienpopulationen der erwachsenen und pädiatrischen Patienten können die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit hinsichtlich des Evidenztransfers übertragen werden.

4.3.2.3.2 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 4-142: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 051	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 051 auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine offene, einarmige, nicht randomisierte Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Die Bewertung für pädiatrische Patienten erfolgt neben der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051 zusätzlich auf Grundlage eines Evidenztransfers durch die Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 (Abschnitt 4.4.2). Vor dem Hintergrund des Evidenztransfers ist die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene von nachrangiger Bedeutung. Vielmehr spielt die Vergleichbarkeit auf Basis des Wirkmechanismus, des Erkrankungsbildes und der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Kinder und Jugendlichen eine wesentliche Rolle für die Durchführung eines Evidenztransfers (siehe Abschnitt 4.4.2).

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 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Nebenwirkungen ^c
KEYNOTE 051	ja	ja	ja
a: Für die Studie KEYNOTE 051 wird die Endpunktkategorie Mortalität ergänzend dargestellt, da dieser Endpunkt für den Evidenztransfer nicht herangezogen werden kann. b: Morbidität: B-Symptomatik, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Rate an SZT als Folgetherapie, Objektive Ansprechrate und Komplette Remission. c: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten; Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) sowie ergänzend die Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI). SZT: Stammzelltransplantation			

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – 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 4-144: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	Das <u>Gesamtüberleben</u> ist definiert als Zeitraum vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation 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 Zeitpunkt des Datenschnitts noch leben, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Therapie werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Die Auswertungen des Datenschnitts vom 3. September 2018 befinden sich ergänzend im Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population.
ASaT: All-Subjects-as-Treated	

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.

Da für die Bewertung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL ausschließlich nicht randomisierte Studien verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben auf Endpunktebene im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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.

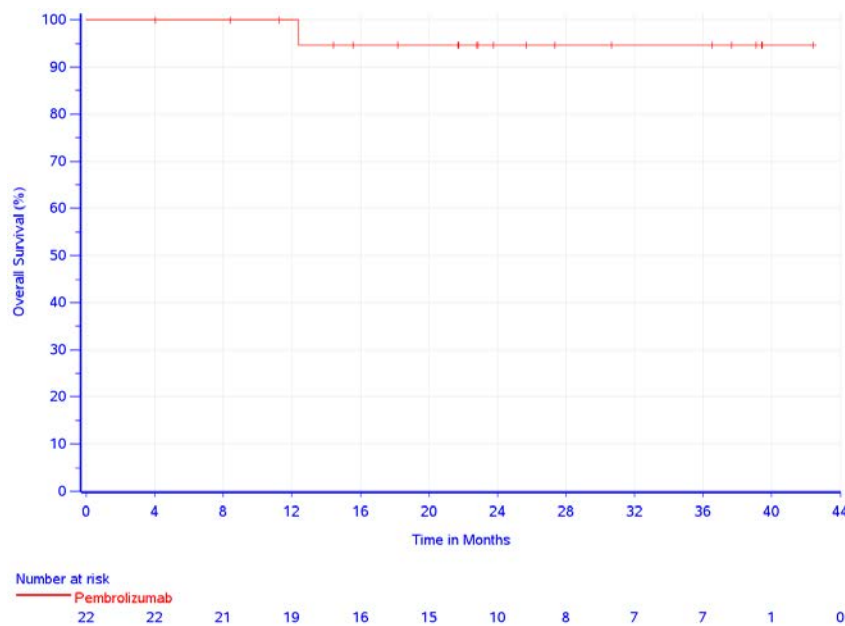
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b					
	Patienten mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 18 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 ^d in % [95 %-KI]
Gesamtüberleben	22 1 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	94,74 [68,12; 99,24]	94,74 [68,12; 99,24]

a: Datenschnitt: 10. Januar 2020
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom

Im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt des 10. Januar 2020 ist in der Studie KEYNOTE 051 ein Patient von insgesamt 22 Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 6, wie auch zu Monat 12 betrug 100 %. Die Überlebensrate zu Monat 18, bzw. zu Monat 24 betrug 94,74 % (95 %-KI: [68,12; 99,24]) (siehe Tabelle 4-145 und Abbildung 4-94).

Die Endpunktkategorie Mortalität wird für die Studie KEYNOTE 051 ergänzend dargestellt und kann nicht für den Evidenztransfer herangezogen werden.



Database Cutoff Date: 10JAN2020

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.2.1 B-Symptomatik – 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 4-146: Operationalisierung des Endpunkts B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	<u>Rückgang der B-Symptomatik:</u> Der Endpunkt ist definiert als Anteil an Patienten mit Vorliegen von B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust) zu Studienbeginn, bei denen im Verlauf der Studie zu mindestens einem Zeitpunkt keine B-Symptome mehr vorlagen. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wird auf die Darstellung einer Rate inkl. zugehörigem Konfidenzintervall verzichtet. <u>Erstmaliges Auftreten von B-Symptomen:</u> Der Endpunkt ist definiert als Anteil von Patienten ohne B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust) zu Studienbeginn, bei denen im Verlauf der Studie zu mindestens einem Zeitpunkt mindestens eines der drei B-Symptome erstmalig auftraten. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen wird auf die Darstellung der Kaplan-Meier Schätzung verzichtet. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Die Auswertungen des Datenschnitts vom 3. September 2018 befinden sich ergänzend im Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population.
ASaT: All-Subjects-as-Treated	

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.

Da für die Bewertung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL ausschließlich nicht randomisierte Studien verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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.

Rückgang der B Symptomatik

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Rückgang der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a		Pembrolizumab ^b
		N ^c =2
Rückgang der B-Symptomatik, n (%)		
Ja		2 (100,0)
Nein		0 (0,0)
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020		
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen		
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population mit B-Symptome zu Studienbeginn		
rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

Im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt vom 10. Januar 2020 kam es in der Studie KEYNOTE 051 bei allen Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn (N = 2) zu einem Rückgang aller B-Symptome (Tabelle 4-147). Ergänzend wird in Tabelle 4-148 eine deskriptive Übersicht der einzelnen B-Symptome zu Studienbeginn dargestellt.

Tabelle 4-148: Deskriptive Übersicht der B-Symptome zu Studienbeginn – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a		Pembrolizumab ^b
Charakteristikum		N ^c =2
Fieber, n (%)		
Ja		1 (50,0)
Nein		1 (50,0)
Nachtschweiß, n (%)		
Ja		0 (0,0)
Nein		2 (100,0)
Gewichtsverlust, n (%)		
Ja		1 (50,0)
Nein		1 (50,0)
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020		
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen		
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population mit B-Symptome zu Studienbeginn		
rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

Erstmaliges Auftreten von B-Symptomen

Tabelle 4-149: Ergebnisse für das Erstmalige Auftreten von B-Symptomen – weitere Untersuchungen

		Studie: KEYNOTE 051 ^a
		Pembrolizumab ^b
		N ^c = 20
B-Symptome ^d , n (%)		
Ja		1 (5,0)
Nachtschweiß		1
Nein		4 (20,0)
Fehlend		15 (75,0)
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020		
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen		
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population ohne B-Symptome zu Studienbeginn		

	Studie: KEYNOTE 051^a
	Pembrolizumab^b N^c = 20
B-Symptome^d, n (%)	
d: Erstes Auftreten von B-Symptomen nach der ersten Dosis rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom	

In der Studie KEYNOTE 051 kam es zum Datenschnitt vom 10. Januar 2020 bei einem von insgesamt 20 Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn (5,0 %) zu einem erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (Nachtschweiß) im Studienverlauf (Tabelle 4-149).

Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation (KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204)

Für den Endpunkt B-Symptomatik zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Aus den Ergebnissen für erwachsene Patienten mit rrcHL, berichtet unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2, wird deutlich, dass gleichgerichtete Effekte für den Endpunkt B-Symptomatik in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen:

In der Studie KEYNOTE 204 wurde für den Endpunkt Rückgangsrate der B-Symptomatik bei 40 von 42 Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn unter Pembrolizumab (95,2 %) ein Rückgang aller B-Symptome berichtet. Für die Studie KEYNOTE 051 war das bei allen Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn (N = 2) der Fall.

Für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen wurde in der Studie KEYNOTE 204 bei zehn von 106 Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn unter Pembrolizumab (9,4 %) ein erstmaliges Auftreten von B-Symptomen im Studienverlauf gezeigt. Für die Studie KEYNOTE 051 war das für einen von insgesamt 20 Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn (5,0 %) der Fall.

Die Ergebnisse für den Endpunkt B-Symptomatik aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 können somit auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden.

4.3.2.3.2.2 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – 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 4-150: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	Hauptanalyse Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Als Folgetherapie werden alle Therapien berücksichtigt (systemische Therapien und/oder Radiotherapien und/oder SZT), denen eine Krankheitsprogression vorausgeht, bzw. im Falle keiner Krankheitsprogression nur die Therapien, die nicht als konditionierende Therapien vor einer SZT gewertet werden. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt noch leben, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Ergänzende Analyse In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie definiert als Zeitraum vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Als Folgetherapie werden alle Therapien berücksichtigt (systemische Therapien und/oder Radiotherapien und/oder SZT), denen eine Krankheitsprogression vorausgeht, bzw. im Falle keiner Krankheitsprogression nur die Therapien, die nicht als konditionierende Therapien vor einer SZT gewertet werden. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt noch leben, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Die Auswertungen des Datenschnitts vom 3. September 2018 befinden sich ergänzend im Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population. ASaT: All-Subjects-as-Treated; SZT: Stammzelltransplantation

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.

Da für die Bewertung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL ausschließlich nicht randomisierte Studien verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet.

Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

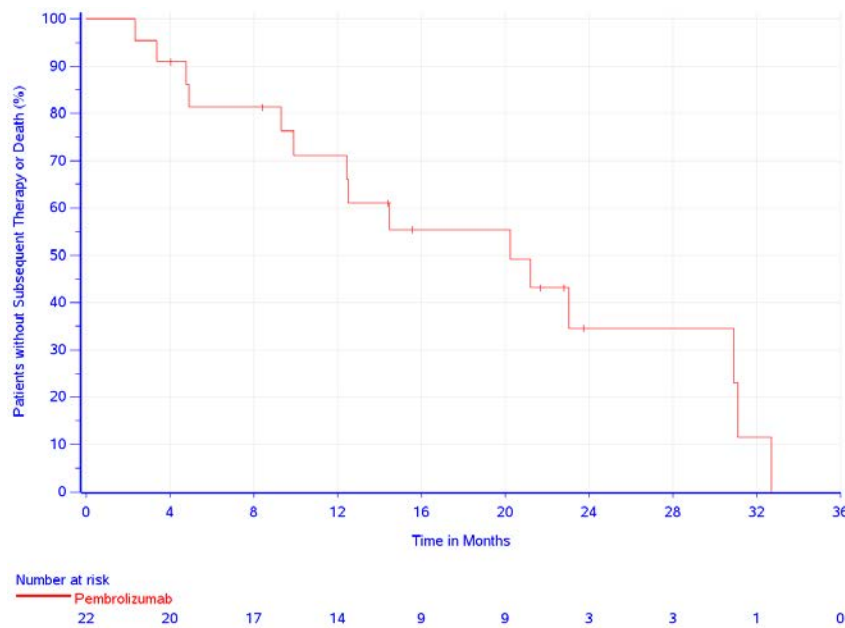
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Hauptanalyse

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b					
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 18 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 ^d in % [95 %-KI]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	22 15 (68,2)	20,2 [9,9; 30,9]	81,34 [57,57; 92,57]	71,17 [46,62; 85,94]	55,46 [31,58; 73,97]	34,51 [13,17; 57,21]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode KI: Konfidenzintervall; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom						

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 wechselten in der Studie KEYNOTE 051 im Verlauf 15 von 22 Patienten (68,2 %) auf eine Folgetherapie oder sind verstorben. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei 20,2 Monaten. Die Rate zu Monat 6 beträgt 81,34 %, zu Monat 12 beträgt die Rate 71,17 % und zu Monat 24 sind es 34,51 % (Tabelle 4-151 und Abbildung 4-95).



Database Cutoff Date: 10JAN2020

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

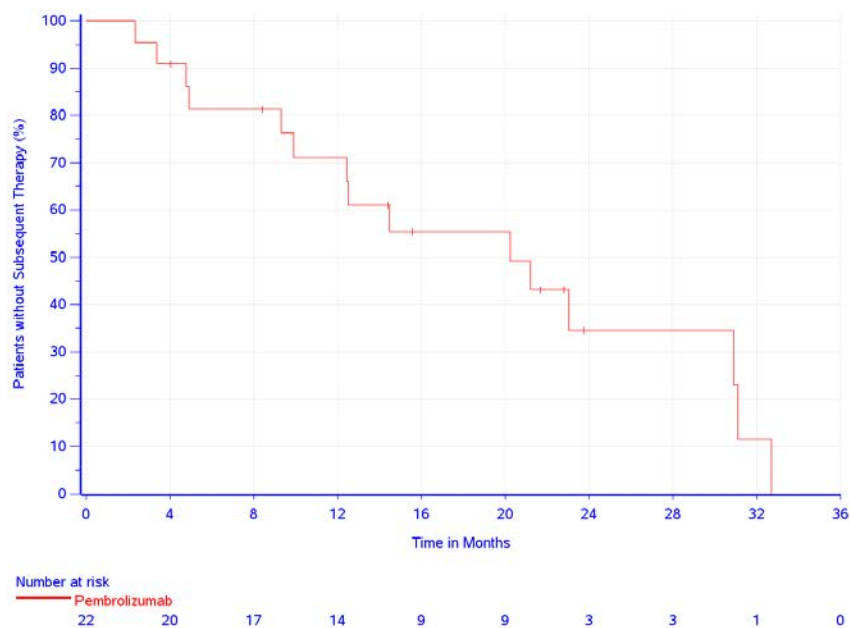
Ergänzende Analyse

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt die Ergebnisse des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit dem gleichen Ergebnis: 15 von 22 Patienten (68,2 %) wechselten auf eine Folgetherapie (Tabelle 4-152 und Abbildung 4-96).

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b					
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 18 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 ^d in % [95 %-KI]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	22 15 (68,2)	20,2 [9,9; 30,9]	81,34 [57,57; 92,57]	71,17 [46,62; 85,94]	55,46 [31,58; 73,97]	34,51 [13,17; 57,21]

a: Datenschnitt: 10. Januar 2020
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom



Database Cutoff Date: 10JAN2020

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-153) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-154) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-153: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b
Charakteristikum	N ^c = 22
Erste Folgetherapie, n (%)	
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie ^d	15 (68,2)
Erste Folgetherapie war eine Strahlentherapie	0 (0,0)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie	0 (0,0)
Erste Folgetherapie war eine SZT	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	0 (0,0)
Haben keine Folgetherapie erhalten	7 (31,8)
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020	
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen	
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population	
d: Patienten mit erneuter Behandlung (Second Course Treatment) eingeschlossen	
rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation	

Tabelle 4-154: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b
Medikamentenklasse ^d Medikament ^{e,f}	N ^c = 22 n (%)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	15 (68,2)
Vinca-Alkaloide und Analoga	4 (18,2)
Vinblastine sulfate	1 (4,5)
Vincristin	1 (4,5)
Vinorelbin	2 (9,1)
Alkylsulfonate	1 (4,5)
Treosulfan	1 (4,5)
Anthracycline und verwandte Substanzen	1 (4,5)
Doxorubicin	1 (4,5)
Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika	1 (4,5)
Mesna	1 (4,5)
Aziridin	1 (4,5)
Thiotepa	1 (4,5)
Glukokortikoide	1 (4,5)
Prednisone	1 (4,5)
Monoklonale Antikörper	10 (45,5)
Brentuximab vedotin	6 (27,3)
Cemiplimab	1 (4,5)
Isatuximab	1 (4,5)
Nivolumab	3 (13,6)
Pembrolizumab	3 (13,6)
Stickstoffsenf-Analoga	10 (45,5)
bendamustine	4 (18,2)
cyclophosphamide	3 (13,6)
Ifosfamide	4 (18,2)
Melphalan	2 (9,1)
Nitrosohamstoffe	2 (9,1)
Carmustine	2 (9,1)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (4,5)

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b N ^c = 22
Medikamentenklasse ^d Medikament ^{e,f}	n (%)
Dacarbazin	1 (4,5)
Platinverbindungen	4 (18,2)
Carboplatin	3 (13,6)
Cisplatin	1 (4,5)
Podophyllotoxin Derivate	6 (27,3)
Etoposid	6 (27,3)
Purinanaloga	2 (9,1)
Fludarabine phosphate	2 (9,1)
Pyrimidin Analoga	4 (18,2)
Cytarabine	2 (9,1)
Gemcitabin	3 (13,6)

a: Datenschnitt: 10. Januar 2020
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population
d: Eine spezifische Kategorie erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Spalten > 0 % ist. Ein Patient mit mehreren ersten systemischen Folgetherapien innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in der Kategorie gewertet
e: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet
f: Patienten mit erneuter Behandlung (Second Course Treatment) eingeschlossen
rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom

Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation (KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Aus den Ergebnissen für erwachsene Patienten mit rrcHL, berichtet unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1, wird deutlich, dass gleichgerichtete Effekte für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen:

In der Studie KEYNOTE 204 wechselten hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod 81 von 151 Patienten unter Pembrolizumab (53,6 %) auf eine Folgetherapie oder verstarben. In der Studie KEYNOTE 051 war das für 14 von 22 Patienten (63,6 %) der Fall. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt in der Studie KEYNOTE 204 bei 24,2 Monaten und in der Studie KEYNOTE 051 bei 20,2 Monaten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wechselten in der Studie KEYNOTE 204 74 von 151 Patienten unter Pembrolizumab (49,0 %) auf eine Folgetherapie. In der Studie KEYNOTE 051 war das für 14 von 22 Patienten (63,6 %) der Fall. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie liegt in der Studie KEYNOTE 204 bei 25,8 Monaten und in der Studie KEYNOTE 051 bei 20,2 Monaten.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 können somit auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden.

4.3.2.3.2.3 Rate an SZT als Folgetherapie – 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 4-155: Operationalisierung des Endpunkts Rate an SZT als Folgetherapie – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	Die <u>Rate an SZT als Folgetherapie</u> ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer SZT als Folgetherapie nach Behandlungsende (Therapieabbruch oder Studienabschluss). Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Die Auswertungen des Datenschnitts vom 3. September 2018 befinden sich ergänzend im Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population.
ASaT: All-Subjects-as-Treated; SZT: Stammzelltransplantation	

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.

Da für die Bewertung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL ausschließlich nicht randomisierte Studien verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b	
	N ^c = 22	
Stammzelltransplantation als Folgetherapie	n ^d	Prozentsatz ^d [95 %-KI] ^e
SZT als Folgetherapie	7	31,82 [13,86; 54,87]
Keine SZT als Folgetherapie	15	68,18 [45,13; 86,14]

a: Datenschnitt: 10. Januar 2020
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population
d: Patienten mit Ereignis
e: Basierend auf der Methode des exakten Binomial-Konfidenzintervalls
KI: Konfidenzintervall; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation

Im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt vom 10. Januar 2020 haben in der Studie KEYNOTE 051 sieben von 22 Patienten (31,82 %, 95 %-KI: [13,86; 54,87]) eine SZT als Folgetherapie erhalten (Tabelle 4-156). Davon bekamen fünf Patienten eine auto-SZT und zwei Patienten eine allo-SZT.

Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation (KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204)

Für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Aus den Ergebnissen für erwachsene Patienten mit rrcHL, berichtet unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2, wird deutlich, dass gleichgerichtete Effekte für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen:

In der Studie KEYNOTE 204 haben 43 von 151 Patienten unter Pembrolizumab (28,5 %) eine SZT als Folgetherapie erhalten. Für die Studie KEYNOTE 051 war das für sieben von 22 Patienten (31,8 %) der Fall.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 können somit auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden.

4.3.2.3.2.4 Objektive Ansprechrates und Komplette Remission – 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 4-157: Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrates und Komplette Remission – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	Die <u>Objektive Ansprechrates</u> ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß IWG-Kriterien 2007 (52). Die <u>Komplette Remission</u> ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß IWG-Kriterien 2007 (52). Ergänzend werden die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens sowohl für die Objektive Ansprechrates als auch für die Komplette Remission gezeigt. Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten dokumentierten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) haben, welches direkt nach mindestens zwei fehlenden Krankheitsbewertungen auftrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den fehlenden Krankheitsbewertungen zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert, bzw. für Patienten, die auf eine Folgetherapie wechselten, zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patienten ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß IWG-Kriterien 2007 (52) hatten. Ergänzend zu der primären Analyse wird eine weitere Analyse zum Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission dargestellt, welche die Bewertung anhand der Lugano-Kriterien (66) heranzieht. Diese ergänzenden Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Die Auswertungen des Datenschnitts vom 3. September 2018 befinden sich ergänzend im Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population.
ASaT: All-Subjects-as-Treated; IWG: International Working Group	

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.

Da für die Bewertung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL ausschließlich nicht randomisierte Studien verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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.

Objektive Ansprechrate und komplette Remission

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate und komplette Remission – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b N ^c = 22	
Auswertung des Ansprechens ^d	n ^e	Prozentsatz ^e [95 %-KI] ^f
Objektive Ansprechrate	12	54,55 [32,21; 75,61]
Komplettes Ansprechen	1	4,55 [0,12; 22,84]
Partielles Ansprechen	11	50,00 [28,22; 71,78]
Stabile Erkrankung	6	27,27 [10,73; 50,22]
Krankheitsprogression	3	13,64 [2,91; 34,91]
Nicht auswertbar	1	4,55 [0,12; 22,84]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020		
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen		
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population		
d: Bewertung des Ansprechens durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007		
e: Patienten mit Ereignis		
f: Basierend auf der Methode des exakten Binomial-Konfidenzintervalls		
BICR: Blinded Independent Central Review; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom		

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate ist neben der Verträglichkeit und Sicherheit ko-primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 051. Die Erhebung erfolgt anhand der IWG-Kriterien 2007 durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt bei 54,55 % (Tabelle 4-158). Im Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt des 10. Januar 2020 kam es in der Studie KEYNOTE 051 bei einem Patienten (4,55 %) zu einem kompletten Ansprechen (komplette Remission) und bei elf Patienten (50,00 %) zu einem partiellen Ansprechen.

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (10. Januar 2020) beträgt die mediane Zeit bis zum objektiven Ansprechen 2,3 Monate. Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens (komplettes oder partielles Ansprechen) beträgt 17,3 Monate. Bei fünf Patienten (55,6 % gem. Kaplan-Meier Methode) liegt die Dauer eines objektiven Ansprechens bei ≥ 12 Monate und bei drei Patienten (41,7 % gem. Kaplan-Meier Methode) bei ≥ 18 Monate.

Ergänzende Analyse

Ergänzend zu der primären Analyse werden die Analysen zu den Endpunkten Objektive Ansprechrates und Komplette Remission mit Bewertung anhand der Lugano-Kriterien im Anhang 4-G dargestellt. Die ergänzenden Analysen zeigen konsistente Ergebnisse zu den primären Analysen.

Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation (KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204)

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Aus den Ergebnissen für erwachsene Patienten mit rrcHL, berichtet unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3, wird deutlich, dass gleichgerichtete Effekte für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen.

In der Studie KEYNOTE 204 haben 99 Patienten unter Pembrolizumab (65,6 %) ein objektives Ansprechen. Davon weisen 37 (24,5 %) Patienten ein komplettes Ansprechen (komplette Remission) und 62 (41,1 %) ein partielles Ansprechen auf. In der Studie KEYNOTE 051 haben zwölf Patienten (54,6 %) ein objektives Ansprechen, von denen ein Patient (4,6 %) ein komplettes Ansprechen (komplette Remission) und elf Patienten (50,0 %) ein partielles Ansprechen zeigen. Die Rate des objektiven Ansprechens ist in beiden Studien vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit kompletter Remission unterscheidet sich geringfügig von den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 204. Es kann davon ausgegangen werden, dass dies insbesondere durch die geringen Patientenzahlen der Studie KEYNOTE 051 und die damit einhergehenden Unsicherheiten verursacht wird.

Die Ergebnisse für den Endpunkte Objektive Ansprechrates und Komplette Remission aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 können somit auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden.

4.3.2.3.2.5 Ergänzende Morbiditätsendpunkte – 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 4-159: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert, bzw. für Patienten, die auf eine Folgetherapie wechselten, zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie. Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Bewertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß IWG-Kriterien 2007 (52). Ergänzend zu der primären Analyse wird eine weitere Analyse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben dargestellt, welche die Bewertung anhand der Lugano-Kriterien (66) heranzieht. Diese ergänzenden Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Die Auswertungen des Datenschnitts vom 3. September 2018 befinden sich ergänzend im Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population.
ASaT: All-Subjects-as-Treated; IWG: International Working Group	

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.

Da für die Bewertung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL ausschließlich nicht randomisierte Studien verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

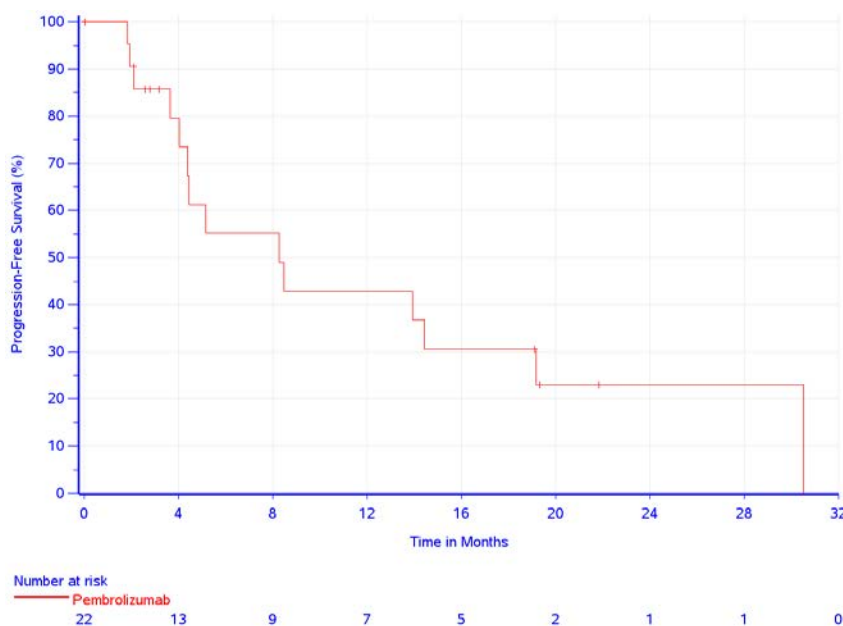
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b					
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 18 ^d in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24 ^d in % [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben (BICR) ^e	22 14 (63,6)	8,3 [4,0; 19,2]	55,10 [29,48; 74,77]	42,86 [19,68; 64,30]	30,61 [11,28; 52,62]	22,96 [6,41; 45,48]

a: Datenschnitt: 10. Januar 2020
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated; rrcHL Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Progressionsfreies Überleben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007
BICR: Blinded Independent Central Review; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom

Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 8,3 Monate. Bei 14 Patienten (63,6 %) trat eine Krankheitsprogression auf. Die Rate des Progressionsfreien Überlebens liegt bei 55,10 % zu Monat 6, bei 42,86 % zu Monat 12, bei 30,61 % zu Monat 18 und bei 22,96 % zu Monat 24 (Tabelle 4-160 und Abbildung 4-97).



Database Cutoff Date: 10JAN2020

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

Ergänzende Analyse

Ergänzend zu der primären Analyse wird die sekundäre Analyse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben, welche die Bewertung anhand der Lugano-Kriterien heranzieht, im Anhang 4-G dargestellt. Die ergänzende Analyse zeigt ein konsistentes Ergebnis zur primären Analyse.

Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation (KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204)

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Aus den Ergebnissen für erwachsene Patienten mit rrcHL, berichtet unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4, wird deutlich, dass gleichgerichtete Effekte für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in nahezu vergleichbaren Größenordnungen vorliegen.

In der Studie KEYNOTE 204 liegt das mediane progressionsfreie Überleben unter Pembrolizumab bei 13,2 Monate. Bei 81 Patienten unter Pembrolizumab (53,6 %) trat ein Ereignis auf. Für die Studie KEYNOTE 051 war das für 14 von 22 Patienten (63,6 %) der Fall und das mediane progressionsfreie Überleben liegt bei 8,3 Monaten, wobei aufgrund der geringen Patientenzahl das Konfidenzintervall breit ist ([95 %-KI]: [4,0; 19,2]).

Die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 können somit auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden.

4.3.2.3.3 Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – 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 4-161: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <u>Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 1-2) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten nicht-schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 1-2 (Version 4.03).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

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).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

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.

Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.

Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Die Auswertungen des Datenschnitts vom 3. September 2018 befinden sich ergänzend im Anhang 4-G.

Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1 für den Datenschnitt vom 10. Januar 2020 und Version 21.0 für den Datenschnitt vom 3. September 2018) kodiert. Die MedDRA-Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.

ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Bewerten Sie 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.

Da für die Bewertung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL ausschließlich nicht randomisierte Studien verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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.

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^{a,b}	Pembrolizumab		
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	22	21 (95,5)	0,1 [0,1; 0,6]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [66,7; -]
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	22	21 (95,5)	0,1 [0,1; 0,6]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [30,1; -]
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	22	1 (4,5)	Nicht erreicht [66,7; -]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: MedDRA Version 22.1 c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated, Hodgkin Lymphom Population d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall			

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 051 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 für 21 von 22 Patienten (95,5 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis liegt bei 0,1 Wochen (Tabelle 4-162 und Abbildung 4-98).

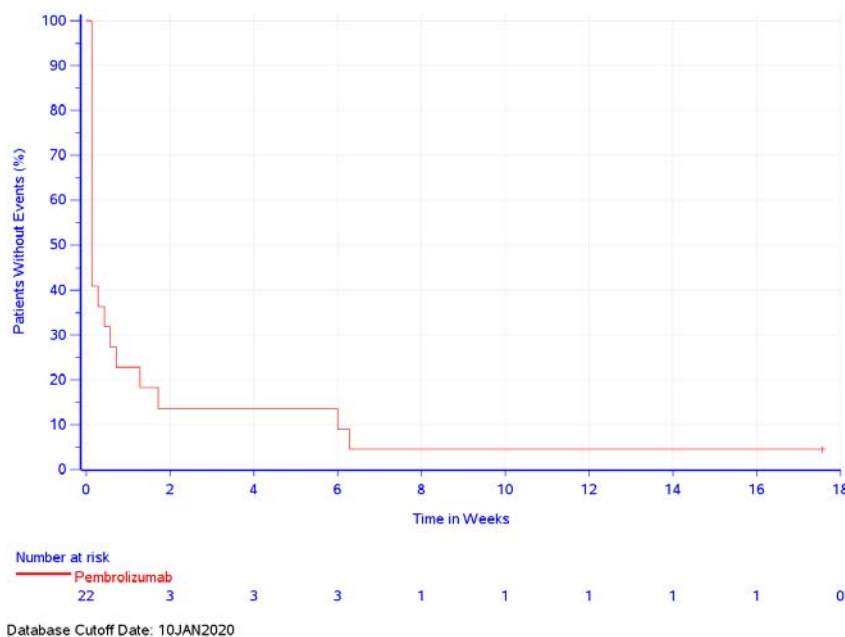


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 051 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 für vier von 22 Patienten (18,2 %) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht (Tabelle 4-162 und Abbildung 4-99).

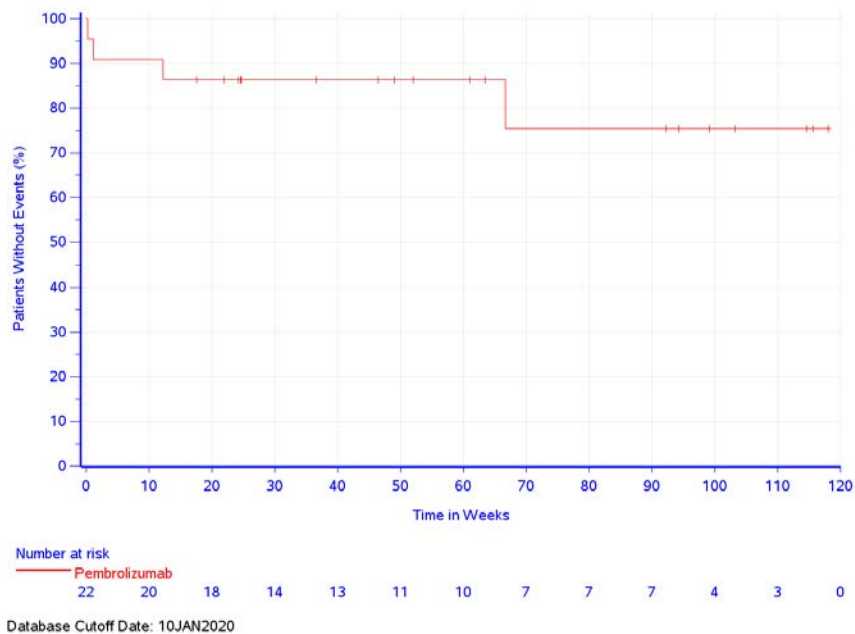


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)

In der Studie KEYNOTE 051 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 für 21 von 22 Patienten (95,5 %) mindestens ein nicht-schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 1-2) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis liegt bei 0,1 Wochen (Tabelle 4-162 und Abbildung 4-100).

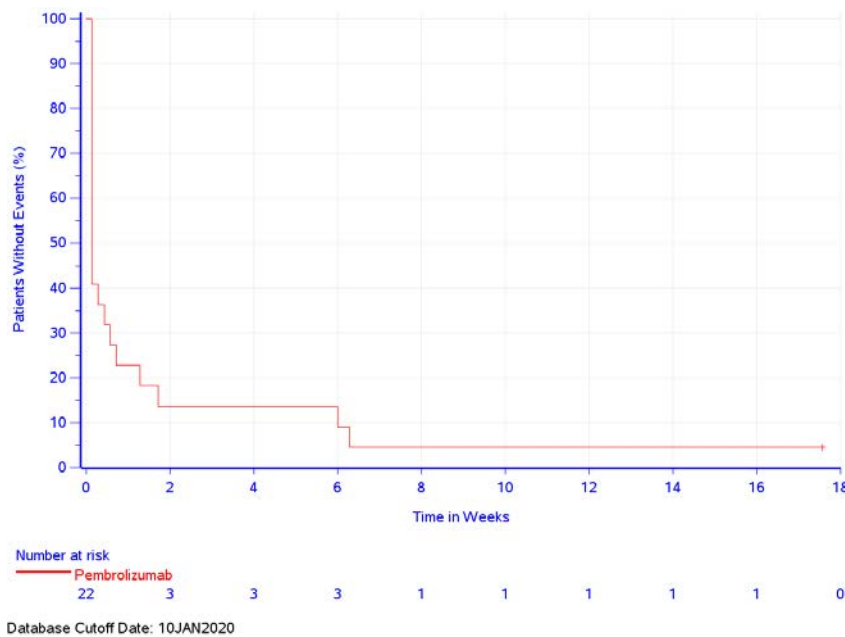


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 051 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 für sechs von 22 Patienten (27,3 %) mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht (Tabelle 4-162 und Abbildung 4-101).

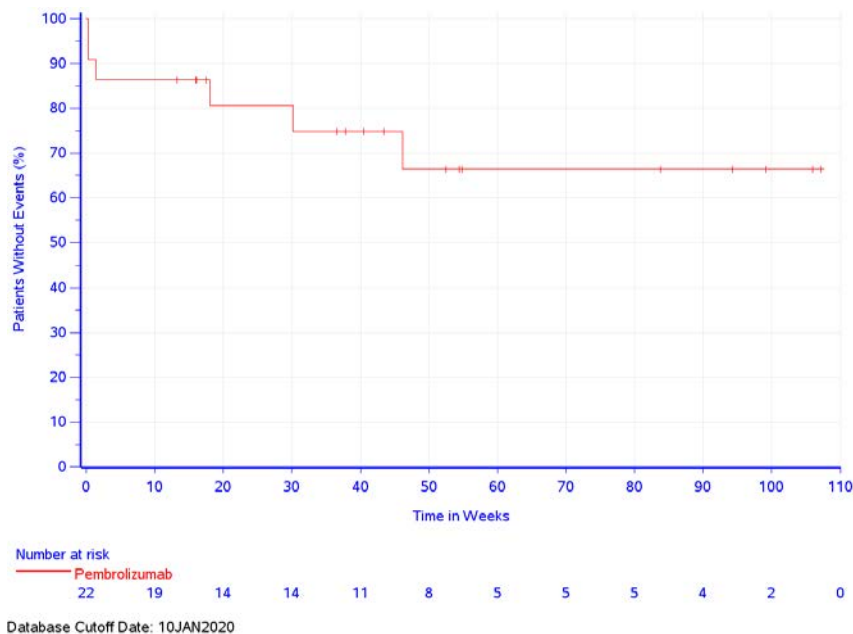


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 051 hat zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 insgesamt einer von 22 Patienten (4,5 %) die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht (Tabelle 4-162 und Abbildung 4-102).

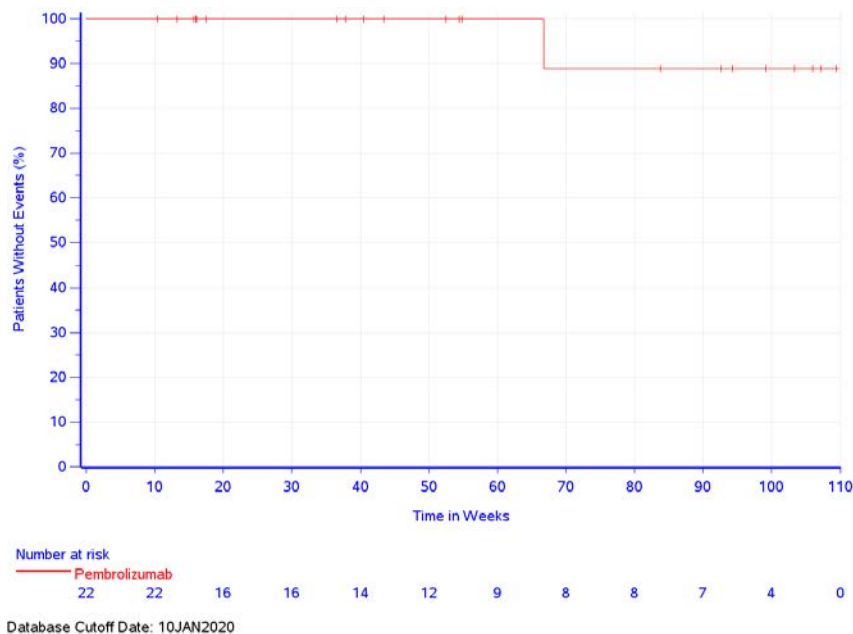


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation (KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Aus den Ergebnissen für erwachsene Patienten mit rrcHL, berichtet unter Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1, wird deutlich, dass gleichgerichtete Effekte für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen.

In der Studie KEYNOTE 204 wurde unter Pembrolizumab für 98,0 % der Patienten ein *unerwünschtes Ereignis* (mediane Zeit bis zum Ereignis 1,4 Wochen), für 29,7 % der Patienten ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* (mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht), für 97,3 % der Patienten ein *nicht-schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 1-2)* (mediane Zeit bis zum Ereignis 1,9 Wochen), für 43,9 % der Patienten ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5)* (mediane Zeit bis zum Ereignis 63,1 Wochen) und für 13,5 % der Patienten ein *Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse* (mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht) berichtet.

In der Studie KEYNOTE 051 wurde für 95,5 % der Patienten ein *unerwünschtes Ereignis* (mediane Zeit bis zum Ereignis 0,1 Wochen), für 18,2 % der Patienten ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* (mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht), für 95,5 % der Patienten ein *nicht-schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 1-2)* (mediane Zeit bis zum Ereignis 0,1 Wochen), für 27,3 % der Patienten ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5)* (mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht) und für 4,5 % der Patienten ein *Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse* (mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht) berichtet.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 können somit auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden.

4.3.2.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – 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 4-163: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-161 beschriebenen Vorgehensweise, weswegen hier von einer erneuten Ausführung abgesehen wird. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-8 aufgeschlüsselt. 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. Ergänzend dazu werden Komplikationen nach einer allo-SZT (gegliedert nach PT) im Anhang 4-G dargestellt. Patienten, welche innerhalb von zwei Jahren nach Abbruch, bzw. Abschluss der Therapie eine allo-SZT erhalten haben, werden über einen Zeitraum von 18 Monaten auf Ereignisse von klinischem Interesse (z. B. GVHD, mit Steroiden behandeltes febriles Syndrom, pulmonale Komplikationen, hepatische Lebervenenverschlusskrankheit und/oder sinusoidales Syndrom, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, Kritische Erkrankung und transplantations-assoziierte Mortalität) nachverfolgt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1 für den Datenschnitt vom 10. Januar 2020) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
Allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GVHD: Graft-versus-Host-Disease; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

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.

Da für die Bewertung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL ausschließlich nicht randomisierte Studien verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051^{a,b}	Pembrolizumab		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c	N^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^e in Wochen [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [57,3; -]
Endokrine Erkrankungen	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [24,1; -]
Hypothyreose	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [44,3; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22	15 (68,2)	23,9 [3,3; 59,6]
Abdominalschmerz	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [15,4; -]
Diarrhoe	22	8 (36,4)	91,0 [41,1; -]
Uebelkeit	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [65,6; -]
Erbrechen	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [72,1; -]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22	15 (68,2)	8,6 [0,1; 30,1]
Brustkorbschmerz	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [98,6; -]
Erschöpfung	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]
Fieber	22	10 (45,5)	58,6 [0,1; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22	16 (72,7)	18,6 [3,7; 38,1]
Nasopharyngitis	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [37,7; -]
Rhinitis	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [54,4; -]
Infektion der oberen Atemwege	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [58,4; -]
Virusinfektion	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [55,4; -]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]
Untersuchungen	22	8 (36,4)	Nicht erreicht [18,4; -]
Gewicht erniedrigt	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
Leukozytenzahl erniedrigt	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]

Studie: KEYNOTE 051^{a,b}		Pembrolizumab	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c	N^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^e in Wochen [95 %-KI]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22	8 (36,4)	98,0 [41,1; -]
Appetit vermindert	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [98,0; -]
Hyperglykämie	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22	13 (59,1)	42,1 [0,3; 91,0]
Arthralgie	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [27,1; -]
Rückenschmerzen	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [83,9; -]
Schmerz in einer Extremität	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [33,6; -]
Erkrankungen des Nervensystems	22	9 (40,9)	Nicht erreicht [13,6; -]
Kopfschmerzen	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [14,9; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [68,1; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22	14 (63,6)	30,7 [3,9; 87,3]
Husten	22	9 (40,9)	Nicht erreicht [9,4; -]
Epistaxis	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [84,4; -]
Nasenverstopfung	22	7 (31,8)	102,7 [30,3; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	22	12 (54,5)	28,0 [5,9; -]
Trockene Haut	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
Ausschlag	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
Gefäßerkrankungen	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [66,7; -]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: MedDRA Version 22.1 c: Eine Systemorganklasse oder spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn [Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten] ODER [Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten] auftreten d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated, Hodgkin Lymphom Population e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse			

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ergeben sich in der Studie KEYNOTE 051 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 die drei häufigsten unerwünschten Ereignisse in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (15 Patienten, 68,2 %, mediane Zeit bis zum Ereignis: 23,9 Wochen), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (15 Patienten, 68,2 %, mediane Zeit bis zum Ereignis: 8,6 Wochen) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (16 Patienten, 72,7 %, mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,6 Wochen) (siehe Tabelle 4-164).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^{a,b}	Pembrolizumab		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22	2 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: MedDRA Version 22.1 c: Eine Systemorganklasse oder spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn [Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten] ODER [Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten] auftreten d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated, Hodgkin Lymphom Population e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse			

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) zeigen sich lediglich in einer SOC Ereignisse in der Studie KEYNOTE 051 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020. In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ haben zwei Patienten (9,1 %) ein Ereignis, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (siehe Tabelle 4-165).

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^{a,b}	Pembrolizumab		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) ^c			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [57,3; -]
Endokrine Erkrankungen	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [24,1; -]
Hypothyreose	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [44,3; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22	15 (68,2)	23,9 [3,3; 71,0]
Abdominalschmerz	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [15,4; -]
Diarrhoe	22	8 (36,4)	91,0 [41,1; -]
Uebelkeit	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [65,6; -]
Erbrechen	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [72,1; -]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22	15 (68,2)	8,6 [0,1; 30,1]
Erschöpfung	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]
Fieber	22	10 (45,5)	58,6 [0,1; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22	16 (72,7)	18,6 [5,0; 38,1]
Nasopharyngitis	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [37,7; -]
Rhinitis	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [54,4; -]
Infektion der oberen Atemwege	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [58,4; -]
Virusinfektion	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [55,4; -]

Studie: KEYNOTE 051 ^{a,b}	Pembrolizumab		
	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) ^c			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22	4 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]
Untersuchungen	22	8 (36,4)	Nicht erreicht [18,4; -]
Gewicht erniedrigt	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
Leukozytenzahl erniedrigt	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22	7 (31,8)	98,0 [48,1; -]
Appetit vermindert	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [98,0; -]
Hyperglykämie	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22	13 (59,1)	42,1 [0,3; 91,0]
Arthralgie	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [27,1; -]
Rückenschmerzen	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [83,9; -]
Schmerz in einer Extremität	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [33,6; -]
Erkrankungen des Nervensystems	22	9 (40,9)	Nicht erreicht [13,6; -]
Kopfschmerzen	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [14,9; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [68,1; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22	14 (63,6)	30,7 [3,9; 87,3]
Husten	22	9 (40,9)	Nicht erreicht [9,4; -]
Epistaxis	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [84,4; -]
Nasenverstopfung	22	7 (31,8)	102,7 [30,3; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	22	12 (54,5)	28,0 [5,9; -]
Trockene Haut	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
Ausschlag	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
Gefäßerkrankungen	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020			
b: MedDRA Version 22.1			
c: Eine Systemorganklasse oder spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn [Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten] ODER [Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten] auftreten			
d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated, Hodgkin Lymphom Population			
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse			

Für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) ergeben sich in der Studie KEYNOTE 051 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 die drei häufigsten nicht-schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (15 Patienten, 68,2 %, mediane Zeit bis zum Ereignis: 23,9 Wochen), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (15 Patienten, 68,2 %, mediane Zeit bis zum Ereignis: 8,6 Wochen) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (16 Patienten, 72,7 %, mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,6 Wochen) (siehe Tabelle 4-166).

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

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^{a,b}	Pembrolizumab		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22	2 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]
Untersuchungen	22	2 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]
Haemoglobin erniedrigt	22	2 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: MedDRA Version 22.1 c: Eine Systemorganklasse oder spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn [Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten] ODER [Ereignisse bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten] auftreten d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated, Hodgkin Lymphom Population e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse			

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ergeben sich in der Studie KEYNOTE 051 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (zwei Patienten, 9,1 %) und der SOC „Untersuchungen“ (zwei Patienten, 9,1 %) (Tabelle 4-167).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^{a,b}	Patienten mit Ereignis n (%)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^c	Pembrolizumab N ^d =22
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	1 (4,5)
Gefäßerkrankungen	1 (4,5)
Hypertonie	1 (4,5)
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: MedDRA Version 22.1 c: Eine SOC oder spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz > 0 % ist d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated, Hodgkin Lymphom Population Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 051 zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 insgesamt ein Patient (4,5 %) mit Event in der SOC „Gefäßerkrankungen“ (Tabelle 4-168).

Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation (KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten

(KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Aus den Ergebnissen für erwachsene Patienten, berichtet unter Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2, wird deutlich, dass gleichgerichtete Effekte hinsichtlich der Häufigkeitsverteilungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in vergleichbaren Größenordnungen vorliegen.

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 051 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

4.3.2.3.3.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – 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 4-169: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst: • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <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. <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). 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. 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 für den Datenschnitt vom 10. Januar 2020 und die Version 14 für den Datenschnitt vom 3. September 2018 verwendet. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Die Auswertungen des Datenschnitts vom 3. September 2018 befinden sich ergänzend im Anhang 4-G. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1 für den Datenschnitt vom 10. Januar 2020 und Version 21.0 für den Datenschnitt vom 3. September 2018) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; ASaT: All-Subjects-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms	

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.

Da für die Bewertung von pädiatrischen Patienten mit rrcHL ausschließlich nicht randomisierte Studien verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^{a,b}	Pembrolizumab		
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]
Schwerwiegende AEOSI	22	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]
Schwere AEOSI (CTCAE-Grade 3-5)	22	1 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]
a: Datenschnitt: 10. Januar 2020 b: MedDRA Version 22.1, AEOSI version 17.1 c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated, Hodgkin Lymphom Population d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen AEOSI: Adverse Event of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall			

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 051 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 für keinen der 22 Patienten ein schwerwiegendes AEOSI berichtet (Tabelle 4-170).

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 051 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10. Januar 2020 für einen von 22 Patienten (4,5 %) mindestens ein schweres AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht (Tabelle 4-170 und Abbildung 4-103).

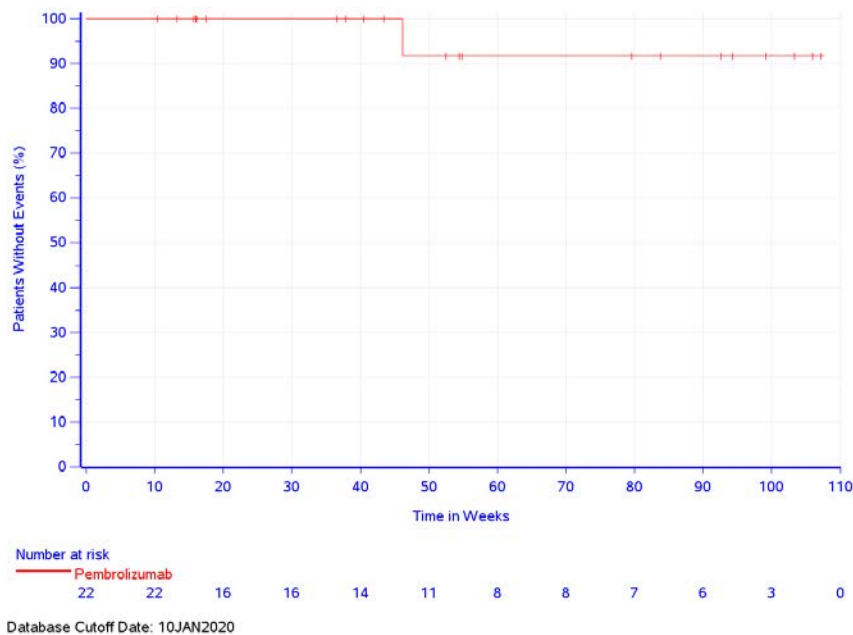


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation (KEYNOTE 051 und KEYNOTE 204)

Für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Aus den Ergebnissen für erwachsene Patienten mit rrcHL, berichtet unter Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2, wird deutlich, dass generell nur vereinzelt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) auftreten. Dies bestätigt sich für pädiatrische Patienten mit rrcHL.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es werden keine Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen gezeigt, da dies für die einzige in diesem Abschnitt präsentierte Studie (KEYNOTE 051) sowohl inhaltlich als auch methodisch nicht als sinnvoll erachtet wird. Für die pädiatrische Studie KEYNOTE 051 sind im Rahmen der geplanten statistischen Auswertung a priori keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Aufgrund des Studiendesigns der KEYNOTE 051, einer einarmigen Studie, ist die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikatoren für den Behandlungseffekt anhand von Interaktionstests nicht möglich. Insgesamt waren außerdem lediglich 22 pädiatrische Patienten mit rrcHL in die Studie eingeschlossen. Gemäß dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG werden Subgruppenanalysen nur dann regelhaft durchgeführt, wenn für einen Endpunkt in jeder Subgruppe mindestens zehn Ereignisse oder Ergebnisse von mindestens zehn Personen vorliegen (2). Das ist in der Studie KEYNOTE 051 nicht der Fall (siehe hierzu auch Tabelle 4-138): für die Subgruppen Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere (nach Lansky bzw. Karnofsky Play Score/Kategorie) und Region finden sich in keinem Fall zehn Patienten in jeder der Subgruppen. Deshalb wird auf die Darstellung der Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt verzichtet.

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).

KEYNOTE 051

Publikation

Georger, B., Kang, H. J., Yalon-Oren, M., Marshall, L. V., Vezina, C., Pappo, A., et al 2020. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 21(1), 121-33 (86)

Studienberichte

Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V01MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051) (84)

Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V02MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051) (85)

Studienregistereinträge*ClinicalTrials.gov*

NCT02332668 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051) (80). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332668>

EU Clinical Trials Register

2014-002950-38 - A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051) (81). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38

ICTRP Search Portal

NCT02332668 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051) (82). Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332668>

EUCTR2014-002950-38-GB - A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma (83). Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-GB>

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.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise für erwachsene Patienten mit rrcHL

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 204 vorgenommen.

Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit rrcHL. Primäres Studienziel war die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens welches per IWG-Kriterien 2007 durch BICR bewertet wurde. Darüber hinaus wird das Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsarmen im Rahmen des primären Studienziels verglichen. Für den aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen. Neben dem Progressionsfreien Überleben als primären Endpunkt der Studie stehen auch weitere Endpunkte, wie die Krankheitssymptomatik und der Gesundheitszustand, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie und die Rate an SZT als Folgetherapie, die Objektive Ansprechrate und das Komplettes Ansprechen, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen zur Verfügung. Die herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

MSD folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT und wählt Brentuximab Vedotin 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 204 der Evidenzstufe Ib (5). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick aller Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 204 einen aussagekräftigen Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch

einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis für den Zusatznutzen** von Pembrolizumab für erwachsene Patienten mit rrHL ableiten.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise für pädiatrische Patienten mit rrHL

Bei der pädiatrischen Studie KEYNOTE 051 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Zulassungsstudie. Das Design der Studie KEYNOTE 051 ist im *Paediatric Investigation Plan for Pembrolizumab* (EMA-001474-PIP02-16-M01) festgelegt (7). Sie stellt die bestverfügbare Evidenz für pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, dar. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten unterliegt das Studiendesign und die Patientenzahl, insbesondere auch aufgrund der Schwere der Erkrankung des rrHL, einigen Limitationen. Gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 ist „weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“ (6). Daher ist es das Ziel bei neuen bzw. erweiterten Anwendungsgebieten auf vorhandene Evidenz, wie z. B. Studien bei Erwachsenen, zurückzugreifen und wenn möglich einen Evidenztransfer vorzunehmen.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrHL wird somit neben der Darstellung der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051 ein **Evidenztransfer** durchgeführt, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an die Empfehlung der europäischen Zulassungsbehörde erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (8). Entsprechend wird für die vorliegende Nutzenbewertung neben der pädiatrischen Studie KEYNOTE 051 die Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 herangezogen (Abschnitt 4.4.2). Diese Studie ist als RCT eine Studie hochgradiger Evidenz. Insgesamt ist damit für pädiatrische Patienten mit rrHL die bestverfügbare Evidenz dargestellt. Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran (91). Die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab basiert zum einen auf der pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen, nicht randomisierten Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 und wird zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet.

Somit liegt mit der Studie KEYNOTE 051 die bestverfügbare Evidenz für das hier betrachtete Anwendungsgebiet vor. Die herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant und geeignet, um die Wirksamkeit und Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten KEYNOTE 204 von erwachsenen Patienten mit rrHL auf die pädiatrische Population mit rrHL zu übertragen. Somit ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab für alle Endpunkte, für die Ergebnisse in beiden Studien vorliegen, möglich (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Insgesamt erlaubt die Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051 insbesondere im Hinblick auf den Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204 eine bestmögliche Aussagekraft auf Basis eines **Anhaltspunkts** für die vorliegende Fragestellung zum Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL.

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 Nachfolgenden wird das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie für *erwachsene Patienten mit rrcHL* und anschließend für *pädiatrische Patienten mit rrcHL* dargestellt.

Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für erwachsene Patienten mit rrcHL

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen

Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, in Bezug auf die Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vor. Im aktuellen Datenschnitt (Interimsanalyse 2) vom 16. Januar 2020 ist keine Auswertung des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen.

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der Gesamtstudienpopulation der Studie KEYNOTE 204. Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Präzisierung des Anwendungsgebietes zu erwachsenen Patienten mit rrCHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens **zwei** vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Demnach sind Patienten nach **einer** vorangegangenen Therapie, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, zwar in der Studie KEYNOTE 204 enthalten, aber nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Dieses Patientenkollektiv entspricht lediglich ca. 18 % der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204. Somit sind über 80 % der in die Studie KEYNOTE 204 eingeschlossenen Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst und erfüllen das Kriterium bezüglich der Population gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 (2). Die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Subgruppenanalysen nach vorangegangener Therapie zeigen außerdem, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 204 auf die Zielpopulation gemäß zugelassener Indikation anwendbar sind. Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte mit vergleichbaren Effektstärken, wobei die vorangegangene Therapie (Eine vorangegangene Therapie vs. Mindestens zwei vorangegangene Therapien) nicht als relevanter Effektmodifikator identifiziert wurde. Zudem ist bei erwachsenen Patienten mit rrCHL, die nicht für eine auto-SZT geeignet sind, sowohl nach einer als auch nach zwei vorangegangenen Therapien von einer vergleichbaren Therapiesituation auszugehen. Diese Patienten haben eine ähnlich schlechte Prognose mit limitierten Therapieoptionen wie Patienten nach auto-SZT-Versagen. All diese Patienten stellen somit ein Patientenkollektiv mit hohem Risiko dar. Gemäß G-BA-Beratung wird der Studienkomparator Brentuximab Vedotin gemäß G-BA Beratung im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes gleichermaßen als zVT für erwachsene Patienten mit einer als auch mit zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angesehen (4). In der Studie KEYNOTE 204 erfolgte die Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform und mit Brentuximab Vedotin im Kontrollarm wird die zVT vollständig abgebildet.

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,41; 0,81]; $p = 0,002$), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,35; 0,74]; $p < 0,001$), sowie Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,21; 0,52]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Alle anderen

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,43; 0,93]; $p = 0,020$) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,41; 0,90]; $p = 0,013$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Fazit

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rrHL kann von einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes ausgegangen werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Deren Kontrolle hat unmittelbare Bedeutung für die Patienten und deren Alltagsbewältigung. Für erwachsene Patienten mit rrHL zeigt sich unter Pembrolizumab langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung schwerwiegender Symptome im Vergleich zu Brentuximab Vedotin. Es kann von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Brentuximab Vedotin ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (Patientenberichtete Endpunkte) anhand der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (Patientenberichtete Endpunkte) ergibt sich somit für erwachsene Patienten mit rrHL ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte

B-Symptomatik

Für den Endpunkt Rückgangsrate der B-Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,27 [1,05; 1,52]; $p = 0,013$) zugunsten von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin festgestellt werden.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,37; 0,66]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 24,2 Monaten und bei Patienten, die Brentuximab

Vedotin erhalten haben, bei 9,5 Monaten. Dieses Ergebnis wird durch die ergänzende Analyse anhand des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt.

Rate an SZT als Folgetherapie

Für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,69; 1,37]; $p = 0,864$) zwischen Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin. Der Anteil der Patienten mit einer SZT als Folgetherapie ist in beiden Studienarmen vergleichbar (28,5 % im Interventionsarm; 29,4 % im Kontrollarm).

Die hohen Raten an SZT als Folgetherapie und die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Therapiearmen sprechen trotzdem für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten. Den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen in der Regel nur noch palliative Therapien zur Verfügung. Das erneute bzw. wieder infrage kommen für eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie ist in dem vorliegenden Setting die einzige Therapieoption mit Chance auf Heilung für den Patienten und somit in jedem Fall patientenrelevant. Demnach haben 30 % der Patienten nach der Behandlung mit Pembrolizumab unabhängig von der Therapiesituation die Möglichkeit auf eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie.

Objektive Ansprechrate und Komplette Remission

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (RR [95 %-KI]: 1,21 [1,00²²; 1,45]; $p = 0,046$) zugunsten von Pembrolizumab. Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen bzw. kompletter Remission lag im Interventionsarm bei 65,6 % bzw. 24,5 % und im Kontrollarm bei 54,2 % bzw. 24,2 %. Für den Endpunkt Komplette Remission zeigt sich kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,68; 1,50]; $p = 0,961$) zwischen Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin. Für den Endpunkt Komplette Remission bei Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn zeigt sich ein numerischer Vorteil für Pembrolizumab (7 Patienten, 16,3 %) im Vergleich zu Brentuximab Vedotin (5 Patienten, 13,9 %), der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Die hohen Raten des objektiven Ansprechens und der kompletten Remission sprechen gleichwohl für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten. Das objektive Ansprechen der Patienten auf die palliative Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Voraussetzung für eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie. Darüber hinaus ist ein progressionsfreier Verlauf ebenfalls Voraussetzung für eine potenziell kurative SZT. Auch hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens zeigen sich Vorteile für Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin, welche für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für Pembrolizumab sprechen.

Fazit

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit rrcHL kann von einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten

²² 1,003

Nutzens ausgegangen werden. Die Linderung der B-Symptomatik stellt für davon betroffene Patienten mit rrcHL einen deutlichen therapierelevanten Nutzen dar. Darüber hinaus bedeutet insbesondere die Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für die Patienten einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen. Dies hat speziell in der Therapiesituation von Patienten mit rrcHL, die keine SZT als Folgetherapie bekommen können, einen hohen Stellenwert. Im Gegensatz hierzu ist der Übergang eines Patienten in ein kuratives Setting, sofern möglich, anzustreben. Die hohen Raten an SZT als Folgetherapie und die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Therapiearmen sprechen somit für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten. Den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen in der Regel nur noch palliative Therapien zur Verfügung. Das erneute bzw. wieder in Frage kommen für eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie ist in dem vorliegenden Setting die einzige Therapieoption mit Chance auf Heilung für den Patienten und somit in jedem Fall patientenrelevant. Dies wird durch die hohen Raten des objektiven Ansprechens und der kompletten Remission unterstützt, welche gleichwohl für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten sprechen. Das objektive Ansprechen der Patienten auf die palliative Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Voraussetzung für eine potenziell kurative SZT als Folgetherapie.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (Nicht patientenberichtete Endpunkte) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (Nicht patientenberichtete Endpunkte) ergibt sich somit für erwachsene Patienten mit rrcHL ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal erheblich)** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 beim Globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,34; 0,72]; $p < 0,001$) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,32; 0,71]; $p < 0,001$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,37; 0,74]; $p < 0,001$), Emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,30; 0,66]; $p < 0,001$) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,35; 0,76]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In der Funktionsskala Kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Fazit

Diese Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt eine bisher nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, da die Bewältigung der Arbeit, des Alltags und der Freizeitaktivitäten, sowie eine geringere

allgemeine psychische Belastung für den Patienten direkt wahrnehmbar ist und somit zum Wohlbefinden des Patienten beiträgt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus als niedrig zu bewerten. Für erwachsenen Patienten mit rrcHL ergibt sich somit für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Nebenwirkungen

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,92]; $p = 0,014$) und bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,28; 0,91]; $p = 0,023$) zugunsten von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Gesamtschau ergibt sich ein vorteilhaftes Bild von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin bezüglich der Nebenwirkungen. Dies lässt sich insbesondere an den signifikanten Unterschieden in den Endpunkten Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zugunsten von Pembrolizumab festmachen. Besonders erstere sind für den Patienten spürbar und schwer einschränkend, insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bereits eine Neuropathie, welche in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ angeordnet ist, mit CTCAE-Grad 1-2 den Patienten maßgeblich und schwer belastet.

Fazit

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 204 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen gegenüber Brentuximab Vedotin. Für erwachsene Patienten mit rrcHL ergibt sich somit für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin.

Fazit für erwachsene Patienten mit rrcHL

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 204 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin bei

erwachsenen Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel. Eine Behandlung mit Pembrolizumab führt zu jeglicher Verringerung schwerwiegender Symptome bzw. zu einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen bei sehr guter Verträglichkeit. Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab können insbesondere hinsichtlich der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt werden. Hier zeigt sich eine große Verbesserung für Patienten in der Krankheitssymptomatik und im Gesundheitszustand, wobei speziell der Vorteil zugunsten von Pembrolizumab hinsichtlich der B-Symptomatik als führendem Leitsymptom im vorliegenden Anwendungsgebiet anzuführen ist. Darüber hinaus konnte zudem eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie erreicht werden, was für die Patienten einen großen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen bedeutet. Dies hat speziell in der Therapiesituation von Patienten mit rrcHL, die keine SZT als Folgetherapie bekommen können, einen hohen Stellenwert. Der Vorteil beim objektiven Ansprechen und die hohe Rate an SZT als einzige Möglichkeit einer kurativen Folgetherapie zeigen, dass Pembrolizumab dem Therapiestandard Brentuximab Vedotin bei diesen Kriterien nicht unterlegen ist. Insgesamt ergeben sich Vorteile in der Morbidität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei deutlich besserer Verträglichkeit.

Mit Pembrolizumab ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser seltenen und unbehandelt lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar. Insbesondere bei Patienten nach Versagen einer auto-SZT oder bei Patienten, für welche eine auto-SZT nicht in Frage kommt, sind die Therapiemöglichkeiten trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen bisher sehr eingeschränkt. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber der *zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes* bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 VerfO des G-BA.

Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für pädiatrische Patienten mit rrcHL

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, wird mit der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204 begründet.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051 für pädiatrische Patienten mit rrcHL für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dargestellt.

Als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet dient die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 051. Im Rahmen der Zulassung kam es zu einer Präzisierung des Anwendungsgebietes zu pädiatrischen Patienten mit rrcHL nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens **zwei** vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Demnach sind Patienten nach **einer** vorangegangenen Therapie zwar in der Studie KEYNOTE 051 enthalten, aber nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Dieses Patientenkollektiv entspricht lediglich 13,6 % der Patienten (drei der 22 Patienten) in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 051. Somit sind über 80 % der in die Studie KEYNOTE 051 eingeschlossenen Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst und erfüllen das Kriterium bezüglich der Population gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 (2). Auch erfolgte die Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels in der Studie KEYNOTE 051 zulassungskonform.

Gesamtüberleben (Mortalität)

In der Studie KEYNOTE 051 ist im Studienverlauf ein Patient von insgesamt 22 Patienten verstorben. Die Überlebensrate zu Monat 6 wie auch zu Monat 12 beträgt 100 %. Die Überlebensrate zu Monat 18, bzw. zu Monat 24 beträgt 94,74 % (95 %-KI: [68,12; 99,24]).

Da für die Endpunktkategorie Mortalität zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine bewertungsrelevanten Daten für die Studie KEYNOTE 204 vorliegen, wird dieser nur für die Studie KEYNOTE 051 ergänzend dargestellt, kann aber nicht für den Evidenztransfer herangezogen werden. Ungeachtet dessen stützt dieses positive Ergebnis den Evidenztransfer hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit.

B-Symptomatik (Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte)

Für den Rückgang der B-Symptomatik zeigt sich bei allen Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn (N = 2) ein Rückgang der B-Symptome im Studienverlauf. Für das erstmalige Auftreten von B-Symptomen kam es in der Studie KEYNOTE 051 zum Datenschnitt vom 10. Januar 2020 bei einem von insgesamt 20 Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn (5,0 %) zu einem Auftreten von B-Symptomen (Nachtschweiß) im Studienverlauf. Durch die Behandlung mit Pembrolizumab kann somit von einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden.

Für den Endpunkt B-Symptomatik zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Es liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte)

Hinsichtlich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wechselten 15 von 22 Patienten (68,2 %) auf eine Folgetherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei 20,2 Monaten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Es liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.2), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Rate an SZT als Folgetherapie (Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte)

In der Studie KEYNOTE 051 haben 7 von 22 Patienten (31,82 %, 95 %-KI: [13,86; 54,87]) eine SZT als Folgetherapie erhalten. Die hohe Rate an SZT als Folgetherapie spricht für einen deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patienten. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen in der Regel nur noch palliative Therapien zur Verfügung, wovon die Möglichkeit einer SZT als Folgetherapie eine Ausnahme darstellt und als potenziell kurativer Therapieansatz gewertet werden kann.

Für den Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). Es liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.3), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Objektive Ansprechrates und Komplette Remission (Morbidität – Nicht patientenberichtete Endpunkte)

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt bei 54,55 %. Bei einem Patienten (4,55 %) kam es zu einem kompletten und bei 11 Patienten (50,00 %) zu einem partiellen Ansprechen.

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204), wobei geringere Abweichungen bei der Anzahl an Patienten mit kompletter Remission als Unsicherheit zufolge der Betrachtung geringer Patientenzahlen interpretiert werden. Es liegen gleichgerichtete

Effekte in vergleichbaren Größenordnungen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.4), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Nebenwirkungen

In der Studie KEYNOTE 051 wurde im Studienverlauf für 21 von 22 Patienten (95,5 %) ein unerwünschtes Ereignis, für 4 von 22 Patienten (18,2 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, für 21 von 22 Patienten (95,5 %) ein nicht-schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 1-2), für 6 von 22 Patienten (27,3 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) berichtet und 1 Patient von 22 Patienten (4,5 %) hat die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. In der Gesamtschau ergibt sich ein positives Bild von Pembrolizumab für die Nebenwirkungen. Dies lässt sich insbesondere an niedrigen Ereigniszahlen in den Endpunkten Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse festmachen.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 051 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Für den Endpunkt Nebenwirkungen zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der pädiatrischen Patienten (KEYNOTE 051) und der erwachsenen Patienten (KEYNOTE 204). In der Gesamtschau für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen gleichgerichtete Effekte in vergleichbaren Größenordnungen über die einzelnen Endpunkte hinweg vor (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3), womit die Ergebnisse aus der Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 auf die pädiatrischen Patienten mit rrcHL übertragen werden können.

Evidenztransfer

Der Evidenztransfer erlaubt gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (8). Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran (91). Die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab basiert zum einen auf der pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 und wird zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet. Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen hinsichtlich folgender drei Kriterien (7):

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels

2. Erkrankungsbild

3. Wirksamkeit und Sicherheit

Alle drei Kriterien werden im Folgenden für den Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf pädiatrische Patienten mit rrcHL ausführlich geprüft.

Identischer Wirkmechanismus von Pembrolizumab bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten

Wie in Modul 2A dargelegt, folgt Pembrolizumab in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet der pädiatrischen Population den gleichen Wirkmechanismus wie bei Erwachsenen. Entsprechend wissenschaftlicher Erkenntnisse gibt es keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Vergleichbares Erkrankungsbild für erwachsene und pädiatrische Patienten

Wie in Modul 3A beschrieben ist das Erkrankungsbild des rrcHL hinsichtlich Ätiologie sowie Pathogenese, Klassifikation, aber auch hinsichtlich klinischer Symptome sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar.

Übertragbare Wirksamkeit und Sicherheit von erwachsenen auf pädiatrische Patienten

Wie in Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben, sind die klinischen Ergebnisse von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragbar. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051 zeigen für die pädiatrische Population gleichgerichtete Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab, die mit denen der Erwachsenenpopulation aus Studie KEYNOTE 204 gleichwertig sind. Die vergleichbare Wirksamkeit wird anhand der Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (B-Symptomatik, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Rate an SZT als Folgetherapie, Objektive Ansprechrate, Komplette Remission und Progressionsfreies Überleben) deutlich. Das Sicherheitsprofil wird anhand der dargestellten Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen dargelegt und zeigt sich konsistent.

Damit sind alle drei Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten für den Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche erfüllt.

Fazit für pädiatrische Patienten mit rrcHL

Da der Wirkmechanismus bei Kindern und Erwachsenen identisch ist, das Erkrankungsbild vergleichbar ist und die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit ein vergleichbares Bild zeigen, wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204 begründet. Auch die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran (91). Folglich ist die Evidenz für erwachsene Patienten mit rrcHL auf pädiatrische Patienten mit rrcHL übertragbar. Unter Berücksichtigung der vorgelegten positiven Ergebnisse für pädiatrische und erwachsene Patienten mit rrcHL und dem auf diesen Ergebnissen basierenden

Evidenztransfer, sowie des mit der Zulassung durch die Europäische Kommission von der EMA bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profiles ergibt sich in der Gesamtschau gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 4 VerfO des G-BA ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Pembrolizumab bei pädiatrische Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-171: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL, nach Versagen einer auto-SZT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom	

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rrCHL konnte zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine RCT identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.1).

Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten unterliegt das Studiendesign und die Patientenzahl, insbesondere auch aufgrund der Schwere der Erkrankung des rrCHL, einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher nach pädiatrischen Studien jeglichen Studientyps gesucht, um Evidenz der höchstmöglichen Evidenzstufe zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren.

Die multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 ist zum Zeitpunkt der Einreichung die einzige Studie, die für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrCHL identifiziert wurde. Das Design der Studie KEYNOTE 051 ist im *Paediatric Investigation Plan for Pembrolizumab* (EMA-001474-PIP02-16-M01) festgelegt (92). Gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 ist, „weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“ (6). Daher ist es das Ziel bei neuen, bzw. erweiterten Anwendungsgebieten auf vorhandene Evidenz, wie z. B. Studien bei Erwachsenen, zurückzugreifen und wenn möglich einen Evidenztransfer vorzunehmen.

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrCHL wird neben der Darstellung der Evidenz der Zulassungsstudie KEYNOTE 051 demnach ein **Evidenztransfer** durchgeführt, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit

von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (6, 7). Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (8). Hierfür wird neben der pädiatrischen Studie KEYNOTE 051 die Erwachsenen-Studie KEYNOTE 204 herangezogen (Abschnitt 4.4.2). Diese Studie ist als RCT eine Studie hochgradiger Evidenz. Insgesamt ist damit für pädiatrische Patienten mit rrcHL die bestverfügbare Evidenz dargestellt. Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran (91). Die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Pembrolizumab basiert zum einen auf der pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 und wird zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet.

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 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). 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)

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ 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.

(Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) 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.

1. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05. November. 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) BAnz AT 05.12.2017 B1. Stand: 17. November 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3127/2017-11-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-288_BAnz.pdf. [Zugriff am: 29.09.2020]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-068. Stand: 29. Mai 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 16. Juli 2020. Stand: 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: 21.01.2021]
6. Europäische Union (EU). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Stand: 27.12.2006. Amtsblatt der Europäischen Union L 378/1. 2006. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
7. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (EMA/189724/2018). 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2010. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 02.11.2020]
9. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694 Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung (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: 02.11.2020]
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Rev.5. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]

12. 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: 09.02.2021]
13. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
14. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
15. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2011;11:353.
16. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
17. 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.
18. 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.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin Lymphom, Erstlinie) vom 5. September 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5974/2019-09-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-449_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
20. 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: 09.02.2021]
21. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. 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.
22. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 09.02.2021]
23. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(8):1012-39.
24. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. Comp Med. 2008;58(3):234-45.
25. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4.

26. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL. 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. [Zugriff am: 06.11.2020]
27. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung: Vorbeugen, lindern, Folgen vermeiden. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 09.02.2021]
28. 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: 10.02.2021]
29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schmerz - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 08.02.2021]
30. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017. (03.07.2018) Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 09.02.2021]
31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. AWMF-Registernummer: 032/051OL. Langversion 1.1 - Januar. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OL_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 29.10.2020]
32. 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: 09.02.2021]
33. 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: 09.02.2021]
34. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
35. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
36. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working

- Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018;97(1):31-49.
37. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>. [Zugriff am: 09.11.2020]
38. 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: 09.11.2020]
39. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko). Stand: 19. Januar 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2835/2017-01-19_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-253_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko) vom 19. Januar 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4156/2017-01-19_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-253_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
42. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
43. EuroQol Research Foundation. Terminology - EQ-5D 2019. (20.01.2021) Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 09.02.2021]
44. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH). Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“, Version 3.0. Stand: Oktober 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO, Wirkstoff: Brentuximabvedotin. Datum der Veröffentlichung: 1. März 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-182/Brentuximab%20Nutzenbewertung_2012-12-01-D-037_G-BA.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Brentuximab Vedotin. Datum der Veröffentlichung: 1. November 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1627/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab-Vedotin_nAWG_D-253.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
47. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Hodgkin Lymphom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, Stand: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 21.01.2021]
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie (Erprobungs-Richtlinie Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom; Erp-RL SZT MM) in der Fassung vom 19. Januar 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 12.04.2017 B4) in Kraft getreten am 13. April 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1413/Erp-RL_SZT_MM%20_2017-01-19_iK-2017-04-13.pdf. [Zugriff am: 27.01.2021]
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximabvedotin. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1711/2013-05-16_AM-RL-XII_Brentuximab.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie) BAnz AT 27.09.2019 B1. Stand: 05. September 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3944/2019-09-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-449_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.11.2020]
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Pembrolizumab. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Oktober 2017 von 10.04 Uhr bis 11.02 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-292/2017-06-01_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-288.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
52. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
53. 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: 09.02.2021]
54. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. Cancer. 2000;88(5):1175-83.

55. Holland C, Breitbart W, Jacobsen P, Lederberg M, Loscalzo M, McCorkle R. Psycho-Oncology (Second Edition) - Chapter 42: Depressive Disorders. Oxford University Press, Inc. 2010.
56. Roth A, Weiss T. Psychiatric Emergencies. In: Oxford (Hrsg.). Psycho-Oncology. Second Edition Auflage. New York: Oxford University Press Inc. 2010.
57. 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.
58. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. Int Rev Psychiatry. 2014;26(1):102-13.
59. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. Innov Clin Neurosci. 2018;15(1-2):36-44.
60. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. J Psychosoc Oncol. 2009;27(4):415-34.
61. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1):E31-40.
62. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.
63. Clopper CJ, Pearson ES. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. Biometrika. 1934;26(4):404-13.
64. 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.
65. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. Statistics in Medicine. 2012;31(18):1918-30.
66. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
67. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (Entwurf). 2014. (09.02.2021)Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
68. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
69. ClinicalTrials.gov. NCT02684292 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684292?term=NCT02684292&draw=2&rank=1> [Zugriff am: 10.03.2021]
70. EU Clinical Trials Register. 2015-005053-12 - A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with

- Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005053-12> [Zugriff am: 09.02.2021]
71. ICTRP Search Portal. NCT02684292 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292> [Zugriff am: 09.02.2021]
72. Merck & Co. Inc. KN, USA,. Studienbericht KEYNOTE 204 (P204V01MK3475): A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2020.
73. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021.
74. 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.
75. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo AS, et al. KEYNOTE-051: An update on the phase 2 results of pembrolizumab (pembro) in pediatric patients (pts) with advanced melanoma or a PD-L1–positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15_suppl):10525-.
76. Georger B, Fox E, Pappo A, Oren M, Marshall L, Heath K, et al. KEYNOTE-051: Phase 1/2 Study of Pembrolizumab in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1–Positive Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumor or Lymphoma. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting Chicago, Illinois, USA, June 3-7 2016.
77. Georger B, Fox E, Pappo A, Yalon-Oren M, Marshall L, Vézina C, et al. Pembrolizumab in Pediatric Patients With Advanced Melanoma or a PD-L1–Positive Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumor or Lymphoma: Phase 1/2 KEYNOTE-051 Study. Presented at the 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Dublin, Ireland, October 19-22. 2016.
78. Georger B, Kang H, Yalon-Oren M, Marshall L, Vezina C, Pappo A, et al. KEYNOTE-051: An Update on the Phase 2 Results of Pembrolizumab in Pediatric Patients With Advanced Melanoma or a PD-L1–Positive, Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting Chicago, Illinois, USA, June 1-5 2018.
79. Georger B, Kang H, Yalon-Oren M, Marshall L, Vezina C, Pappo A, et al. Phase 1/2 KEYNOTE-051 Study of Pembrolizumab in Pediatric Patients With Advanced Melanoma or a PD-L1+ Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumor or Lymphoma. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting Chicago, Illinois, USA, June 2-6 2017.
80. ClinicalTrials.gov. NCT02332668 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332668> [Zugriff am: 10.03.2021]

81. EU Clinical Trials Register. 2014-002950-38 - A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38 [Zugriff am: 09.02.2021]
82. ICTRP Search Portal. NCT02332668 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332668> [Zugriff am: 09.02.2021]
83. ICTRP Search Portal. EUCTR2014-002950-38-DE - A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-GB> [Zugriff am: 09.02.2021]
84. Merck & Co. Inc. KN, USA,. Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V02MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051). 2020.
85. Merck & Co. Inc. KN, USA,. Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V01MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051). 2019.
86. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo A, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):121-33.
87. National Marrow Donor Program® and The Medical College of Wisconsin. Forms Manual: Appendix L- Karnofsky/Lansky Performance Status (Document Number: A00428 revision 1) 2009. Verfügbar unter: <https://www.cibmtr.org/DataManagement/TrainingReference/Manuals/DataManagement/Documents/appendix-l.pdf>. [Zugriff am: 21.01.2021]
88. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
89. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). AWMF-Leitlinie 025/012. Hodgkin-Lymphom. Stand: 21.Dezember 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012l-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf. [Zugriff am: 21.01.2021]
90. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2018 (1980-2017). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Main. 2019. Verfügbar unter: https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/2df4719687ba2596d4216218a4f4632763b64847/jb2018s.pdf. [Zugriff am: 02.10.2020]
91. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. 2021.
92. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency decision (P/0008/2018) on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for pembrolizumab (Keytruda), (EMA-001474-PIP02-16-M01) in accordance

- with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0008/2018-ema-decision-30-january-2018-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf. [Zugriff am: 30.09.2020]
93. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Kennedy DA, et al. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *Oncologist*. 2012;17(8):1073-80.
 94. Juszczynski P, Ouyang J, Monti S, Rodig SJ, Takeyama K, Abramson J, et al. The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(32):13134-9.
 95. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, Dong H, Bergstralh EJ, Frank I, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer*. 2007;109(8):1499-505.
 96. Ji Y, Liu P, Li Y, Bekele BN. A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials. *Clin Trials*. 2010;7(6):653-63.

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 ²⁷] – 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

²⁷ 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 Hodgkin disease/	66.011
2	hodgkin*.mp.	124.446
3	malign* lymphogranulom*.mp.	510
4	malign* granulom*.mp.	484
5	HL.mp.	47.207
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	163.377
7	exp Pembrolizumab/	17.892
8	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	19.009
9	7 or 8	19.009
10	6 and 9	927
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.910.280
12	10 and 11	60

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 Hodgkin Disease/	34.425
2	hodgkin*.mp.	93.751
3	malign* lymphogranulom*.mp.	404
4	Malign* granulom*.mp.	328
5	HL.mp.	35.576

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	125.898
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	198
9	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	982.001
10	8 and 9	8

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2020;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.01.2021	
Zeitsegment	December 2020	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hodgkin Disease/	823
2	hodgkin*.mp.	5.958
3	malign* lymphogranulom*.mp.	3
4	Malign* granulom*.mp.	2
5	HL.mp.	1.231
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	6.609
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	41

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2021 January 21;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.01.2021	
Zeitsegment	1947 to 2021 January 21	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hodgkin disease/	66.011
2	hodgkin*.mp.	124.446
3	malign* lymphogranulom*.mp.	510
4	malign* granulom*.mp.	484
5	HL.mp.	47.207
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	163.377
7	exp Pembrolizumab/	17.892
8	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.mn.	19.009
9	7 or 8	19.009
10	6 and 9	927

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	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hodgkin Disease/	34.425
2	hodgkin*.mp.	93.751
3	malign* lymphogranulom*.mp.	404
4	Malign* granulom*.mp.	328
5	HL.mp.	35.576
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	125.898
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	198

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2020; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to January 22, 2021; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016;	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.01.2021	
Zeitsegment	December 2020; 2005 to January 22, 2021; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hodgkin Disease/	835
2	hodgkin*.mp.	6.306
3	malign* lymphogranulom*.mp.	4
4	Malign* granulom*.mp.	3
5	HL.mp.	1.382
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	7.090
7	(Keytruda* or Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	1.768
8	6 and 7	45

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/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.01.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Condition or disease: Hodgkin OR Hodgkin lymphoma OR HL OR Hodgkin disease Intervention/treatment: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Study type: All Studies
Treffer	34

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	27.01.2021
Suchstrategie	(Hodgkin OR "Hodgkin lymphoma" OR HL OR "Hodgkin disease") AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	14

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	https://origin-apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	27.01.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Hodgkin AND Pembrolizumab OR Hodgkin AND Lambrolizumab OR Hodgkin AND Keytruda OR Hodgkin AND MK-3475 OR Hodgkin AND MK 3475 OR Hodgkin AND MK3475 OR Hodgkin AND SCH-900475 OR Hodgkin AND SCH 900475 OR Hodgkin AND SCH900475 OR HL AND Pembrolizumab OR HL AND Lambrolizumab OR HL AND Keytruda OR HL AND MK-3475 OR HL AND MK 3475 OR HL AND MK3475 OR HL AND SCH-900475 OR HL AND SCH 900475 OR HL AND SCH900475
Treffer	78 Treffer für 49 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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.01.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Condition or disease: Hodgkin OR Hodgkin lymphoma OR HL OR Hodgkin disease Intervention/treatment: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Study type: All Studies
Treffer	34

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	27.01.2021
Suchstrategie	(Hodgkin OR "Hodgkin lymphoma" OR HL OR "Hodgkin disease") AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	14

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	https://origin-apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	27.01.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Hodgkin AND Pembrolizumab OR Hodgkin AND Lambrolizumab OR Hodgkin AND Keytruda OR Hodgkin AND MK-3475 OR Hodgkin AND MK 3475 OR Hodgkin AND MK3475 OR Hodgkin AND SCH-900475 OR Hodgkin AND SCH 900475 OR Hodgkin AND SCH900475 OR HL AND Pembrolizumab OR HL AND Lambrolizumab OR HL AND Keytruda OR HL AND MK-3475 OR HL AND MK 3475 OR HL AND MK3475 OR HL AND SCH-900475 OR HL AND SCH 900475 OR HL AND SCH900475
Treffer	78 Treffer für 49 Studien

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.	Armand P.; Chen Y.-B.; Redd R.A.; Joyce R.M.; Bsai J.; Jeter E.; Merryman R.W.; Coleman K.C.; Dahi P.B.; Nieto Y.; LaCasce A.S.; Fisher D.C.; Ng S.Y.; Odejide O.O.; Freedman A.S.; Kim A.I.; Crombie J.L.; Jacobson C.A.; Jacobsen E.D.; Wong J.L.; Patel S.S.; Ritz J.; Rodig S.J.; Shipp M.A.; Herrera A.F.. 2019. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Blood. , 134 (1) (pp 22-29)	Nicht-E1

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Armand P.; Chen Y.-B.; Redd R.A.; Joyce R.M.; Bsai J.; Jeter E.; Merryman R.W.; Coleman K.C.; Dahi P.B.; Nieto Y.; LaCasce A.S.; Fisher D.C.; Ng S.Y.; Odejide O.O.; Freedman A.S.; Kim A.I.; Crombie J.L.; Jacobson C.A.; Jacobsen E.D.; Wong J.L.; Patel S.S.; Ritz J.; Rodig S.J.; Shipp M.A.; Herrera A.F.. 2019. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Blood. , 134 (1) (pp 22-29)	Nicht-E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
2.	Bair S.M.; Strelec L.E.; Feldman T.A.; Ahmed G.; Armand P.; Shah N.N.; Singavi A.N.; Reddy N.; Khan N.; Andreadis C.; Vu K.; Huntington S.F.; Giri S.; Ujjani C.; Howlett C.; Faheem M.; Youngman M.R.; Nasta S.D.; Landsburg D.J.; Schuster S.J.; Svoboda J.. 2019. Outcomes and Toxicities of Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitors in Hodgkin Lymphoma Patients in the United States: A Real-World, Multicenter Retrospective Analysis. <i>Oncologist</i> . , 24 (7) (pp 955-962)	Nicht E1
3.	Chan T.S.Y.; Hwang Y.-Y.; Khong P.-L.; Leung A.Y.H.; Chim C.-S.; Tse E.W.C.; Kwong Y.-L.. 2020. Low-dose pembrolizumab and nivolumab were efficacious and safe in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: Experience in a resource-constrained setting. <i>Hematological Oncology</i> . , 38 (5) (pp 726-736)	Nicht E1
4.	Fellner A.; Makranz C.; Lotem M.; Bokstein F.; Taliany A.; Rosenberg S.; Blumenthal D.T.; Mandel J.; Fichman S.; Kogan E.; Steiner I.; Siegal T.; Lossos A.; Yust-Katz S.. 2018. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors.. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> . , 137 (3) (pp 601-609)	Nicht E1
5.	Finkel I.; Sternschuss M.; Wollner M.; Shamai S.; Peled N.; Turgeman I.; Shochat T.; Dudnik E.. 2020. Immune-related Neutropenia Following Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. <i>Journal of Immunotherapy</i> . , 43 (2) (pp 67-74)	Nicht E1
6.	Georger B.; Kang H.J.; Yalon-Oren M.; Marshall L.V.; Vezina C.; Pappo A.; Laetsch T.W.; Petrilli A.S.; Ebinger M.; Toporski J.; Glade-Bender J.; Nicholls W.; Fox E.; DuBois S.G.; Macy M.E.; Cohn S.L.; Pathiraja K.; Diede S.J.; Ebbinghaus S.; Pinto N.. 2020. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> . , 21 (1) (pp 121-133)	Nicht E7
7.	Haverkos B.M.; Abbott D.; Hamadani M.; Armand P.; Flowers M.E.; Merryman R.; Kamdar M.; Kanate A.S.; Saad A.; Mehta A.; Ganguly S.; Fenske T.S.; Hari P.; Lowsky R.; Andritsos L.; Jagasia M.; Bashey A.; Brown S.; Bachanova V.; Stephens D.; Mineishi S.; Nakamura R.; Chen Y.-B.; Blazar B.R.; Gutman J.; Devine S.M.. 2017. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: High response rate but frequent GVHD. <i>Blood</i> . , 130 (2) (pp 221-228)	Nicht E1
8.	Johncilla M.; Grover S.; Zhang X.; Jain D.; Srivastava A. 2020. Morphological spectrum of immune check-point inhibitor therapy-associated gastritis. <i>Histopathology</i> . , 76 (4) (pp 531-539)	Nicht E1
9.	Kaur A.; Doberstein T.; Amberker R.R.; Garje R.; Field E.H.; Singh N.; Sinnberg T.. 2019. Immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A single-center experience. <i>Medicine (United States)</i> . 98 (41) (no pagination), 2019. Article Number: e17348. Date of Publication: 01 Oct 2019., (United States)98 (41) (no pagination)	Nicht E1
10.	Kim S.-J.; Hyeon J.; Cho I.; Ko Y.H.; Kim W.S.. 2019. Comparison of efficacy of pembrolizumab between Epstein-Barr virus-positive and -negative relapsed or refractory non-hodgkin lymphomas. <i>Cancer Research and Treatment</i> . , 51 (2) (pp 611-622)	Nicht E1
11.	Lidar M.; Giat E.; Garelick D.; Horowitz Y.; Amital H.; Steinberg-Silman Y.; Schachter J.; Shapira-Frommer R.; Markel G.. 2018. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. <i>Autoimmunity Reviews</i> . , 17 (3) (pp 284-289)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
12.	Merryman R.W.; Carreau N.A.; Advani R.H.; Spinner M.A.; Herrera A.F.; Chen R.; Tomasetti S.; Ramchandren R.; Hamid M.; Assouline S.; Santiago R.; Wagner-Johnston N.; Paul S.; Svoboda J.; Bair S.M.; Barta S.K.; Liu Y.; Nathan S.; Karmali R.; Burkart M.; Torka P.; David K.A.; Wei C.; Lansigan F.; Emery L.; Persky D.; Smith S.M.; Godfrey J.; Chavez J.; Cohen J.B.; Troxel A.B.; Diefenbach C.; Armand P.. 2020. Impact of Treatment Beyond Progression with Immune Checkpoint Blockade in Hodgkin Lymphoma. <i>Oncologist</i> , 25 (6) (pp e993-e997)	Nicht E1
13.	Min Lee C.K.; Li S.; Tran D.C.; Zhu G.A.; Kim J.; Kwong B.Y.; Chang A.L.S.. 2018. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 79 (6) (pp 1047-1052)	Nicht E1
14.	Sato K.; Mano T.; Iwata A.; Toda T. 2019. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> , 145 (1) (no pagination)	Nicht E1
15.	Scanvion Q.; Bene J.; Gautier S.; Grandvilllemin A.; Le Beller C.; Chenaf C.; Etienne N.; Brousseau S.; Cortot A.B.; Mortier L.; Staumont-Salle D.; Morschhauser F.; Forestier A.; Groh M.; Launay D.; Hachulla E.; Labalette M.; Kahn J.-E.; Lefevre G.. 2020. Moderate-to-severe eosinophilia induced by treatment with immune checkpoint inhibitors: 37 cases from a national reference center for hypereosinophilic syndromes and the French pharmacovigilance database. <i>OncoImmunology</i> , 9 (1) (no pagination)	Nicht E1
16.	Van Vugt M.J.H.; Stone J.A.; De Greef R.H.J.M.M.; Snyder E.S.; Lipka L.; Turner D.C.; Chain A.; Lala M.; Li M.; Robey S.H.; Kondic A.G.; De Alwis D.; Mayawala K.; Jain L.; Freshwater T.. 2019. Immunogenicity of pembrolizumab in patients with advanced tumors. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 7 (1) (no pagination)	Nicht E1
17.	von Tresckow B.; Fanale M.; Ardeshta K.M.; Chen R.; Meissner J.; Morschhauser F.; Moskowitz C.; Zinzani P.L.; Giezek H.; Balakumaran A.; Vo T.T.; Raut M.; Brice P.. 2019. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> , 60 (11) (pp 2705-2711)	Nicht E1
18.	Wang P.-F.; Chen Y.; Song S.-Y.; Wang T.-J.; Ji W.-J.; Li S.-W.; Liu N.; Yan C.-X.. 2017. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: A meta-analysis. <i>Frontiers in Pharmacology</i> , 8 (OCT) (no pagination)	Nicht E2
19.	Zhang D.; Hart J.; Ding X.; Feely M.; Yassan L.; Alpert L.; Soldevila-Pico C.; Zhang X.; Liu X.; Lai J.. 2020. Histologic patterns of liver injury induced by anti-PD-1 therapy. <i>Gastroenterology Report</i> , 8 (1) (pp 50-55)	Nicht E1

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	34	33 (Nr. 1-33)	1
EU-CTR	14	13 (Nr. 34-46)	1
ICTRP	49	48 (Nr. 47-94)	1
Summe	97	94	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01953692	A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013/KEYNOTE-013). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953692	Nicht E2
2	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E6
3	NCT02362035	ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362035	Nicht E2
4	NCT02362997	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362997	Nicht E6
5	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E2
6	NCT02408042	Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme).	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042	
7	NCT02453594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453594	Nicht E6
8	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E6
9	NCT02665650	Study of the Combination of AFM13 and Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665650	Nicht E2
10	NCT02875067	Safety & Efficacy Study of Combination of Pembrolizumab and Lenalidomide, in Patients With Relapsed Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875067	Nicht E2
11	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Nicht E2
12	NCT02981914	Pilot Study of Pembrolizumab Treatment for Disease Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981914	Nicht E6
13	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077828	Nicht E2
14	NCT03150329	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150329	Nicht E2
15	NCT03179917	Pembrolizumab and Involved Site Radiation Therapy for Early Stage Relapsed or Primary Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179917	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
16	NCT03226249	PET-Directed Therapy With Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226249	Nicht E2
17	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E2
18	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
19	NCT03331341	Doxorubicin Hydrochloride, Pembrolizumab, Vinblastine, and Dacarbazine in Treating Patients With Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331341	Nicht E2
20	NCT03331731	A Phase II Study to Determine Pembrolizumab as Frontline Treatment of Patients With Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331731	Nicht E1
21	NCT03407144	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Children and Young Adults With Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-667/KEYNOTE-667). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407144	Nicht E2
22	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741	Nicht E2
23	NCT03471351	Safety and Efficacy Study of Tenalisib (RP6530) in Combination With Pembrolizumab in Relapsed or Refractory cHL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471351	Nicht E2
24	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
25	NCT03598608	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Hematologic Malignancies (MK-4280-003). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598608	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598608	
26	NCT03618550	Phase II Study of Second- Line Pembrolizumab Plus GVD for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618550	Nicht E2
27	NCT03776864	Umbralisib and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776864	Nicht E2
28	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	Nicht E2
29	NCT04016116	Dual PD-1 and JAK2 Inhibition in Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016116	Nicht E2
30	NCT04134325	Study of PD-1 Inhibitors After CD30.CAR T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134325	Nicht E6
31	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
32	NCT04254107	A Safety Study of SEA-TGT (SGN-TGT) in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254107	Nicht E2
33	NCT04510636	Study of Pembrolizumab With Bendamustine in Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510636	Nicht E2
EU-CTR			
34	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E6
35	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24	
36	2015-003169-28	Open Label, Phase II, Study: Sequential Intranodal Immunotherapy (SIIT) Combined with Anti-PD1 (Pembrolizumab) in Patients with Stage III/IV Untreated and Relapsed Follicular Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003169-28	Nicht E1
37	2015-004398-33	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	Nicht E1
38	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86	Nicht E1
39	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Nicht E1
40	2015-005382-23	Phase ½ Study Of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab or Rituximab In Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005382-23	Nicht E1
41	2017-000433-30	Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Cutaneous T cell lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000433-30	Nicht E1
42	2017-001123-53	An Open-label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Children and Young Adults with Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma with Inadequate (Slow Early) Response.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53	Nicht E2
43	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2017-001912-13	
44	2018-001461-16	A Phase 1/Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Hematologic Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001461-16	Nicht E2
45	2018-002556-32	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002556-32	Nicht E2
46	2018-004522-29	Phase Ib/II trial of Histone Deacetylase Inhibitor CXD101 in combination with Programmed Cell Death Protein-1 Inhibitor Pembrolizumab for relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004522-29	Nicht E1
ICTRP			
47	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E6
48	EUCTR2014-004482-24-SE	MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004482-24-SE	Nicht E1
49	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial): A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL	Nicht E6
50	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E1
51	NCT01953692	A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013/KEYNOTE-013). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953692	
52	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332668	Nicht E6
53	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332980	Nicht E6
54	NCT02362035	ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362035	Nicht E2
55	NCT02362997	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362997	Nicht E6
56	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E6
57	NCT02453594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453594	Nicht E2
58	NCT02501473	Study of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab or Rituximab In Participants With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (MK-3475-174/IMDZ-G142). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501473	Nicht E2
59	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E2
60	NCT02665650	Study of the Combination of AFM13 and Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02665650	
61	NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292	Nicht E6
62	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	Nicht E2
63	NCT02875067	Safety & Efficacy Study of Combination of Pembrolizumab and Lenalidomide, in Patients With Relapsed Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875067	Nicht E1
64	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950220	Nicht E1
65	NCT02981914	Pilot Study of Pembrolizumab Treatment for Disease Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981914	Nicht E2
66	NCT03035331	Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035331	Nicht E2
67	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03077828	Nicht E2
68	NCT03150329	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150329	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>150329</u>	
69	NCT03179917	Pembrolizumab and Involved Site Radiation Therapy for Early Stage Relapsed or Primary Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179917	Nicht E1
70	NCT03210662	Pembrolizumab and External Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03210662	Nicht E2
71	NCT03226249	PET-Directed Therapy With Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226249	Nicht E2
72	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E2
73	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E2
74	NCT03255018	Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Gray-Zone Lymphoma (GZL), Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL), and Other Extranodal Diffuse Large B-cell Lymphomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255018	Nicht E1
75	NCT03278782	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Romidepsin. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278782	Nicht E2
76	NCT03283137	Combination of Pembrolizumab With TGR-1202 in Patients With Relapsed/Refractory CLL and B-cell NHL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283137	Nicht E2
77	NCT03309878	Mogamulizumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03309878	
78	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2
79	NCT03331341	Doxorubicin Hydrochloride, Pembrolizumab, Vinblastine, and Dacarbazine in Treating Patients With Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331341	Nicht E2
80	NCT03331731	A Phase II Study to Determine Pembrolizumab as Frontline Treatment of Patients With Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331731	Nicht E2
81	NCT03407144	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Children and Young Adults With Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-667/KEYNOTE-667). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407144	Nicht E2
82	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741	Nicht E2
83	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
84	NCT03471351	Safety and Efficacy Study of Tenalisib (RP6530) in Combination With Pembrolizumab in Relapsed or Refractory cHL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471351	Nicht E2
85	NCT03498612	Pembrolizumab in Untreated B-Cell Non-Hodgkin Lymphoproliferative Diseases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498612	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86	NCT03598608	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Hematologic Malignancies (MK-4280-003). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598608	Nicht E6
87	NCT03598998	Pembrolizumab and Pralatrexate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphomas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598998	Nicht E2
88	NCT03618550	Phase II Study of Second- Line Pembrolizumab Plus GVD for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03618550	Nicht E1
89	NCT03776864	Umbralisib and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776864	Nicht E1
90	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	Nicht E1
91	NCT04134325	Study of PD-1 Inhibitors After CD30.CAR T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134325	Nicht E6
92	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht E1
93	NCT04254107	A Safety Study of SEA-TGT (SGN-TGT) in Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254107	Nicht E1
94	NCT04510636	Study of Pembrolizumab With Bendamustine in Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510636	Nicht E2

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	34	33 (Nr. 1-33)	1
EU-CTR	14	13 (Nr. 34-46)	1
ICTRP	49	47 (Nr. 47-93)	2
Summe	97	93	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01953692	A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013/KEYNOTE-013). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953692	Nicht E2
2	NCT02362035	ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362035	Nicht E2
3	NCT02362997	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362997	Nicht E1
4	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E2
5	NCT02408042	Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6	NCT02453594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453594	Nicht E1
7	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E1
8	NCT02665650	Study of the Combination of AFM13 and Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665650	Nicht E2
9	NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292	Nicht E1
10	NCT02875067	Safety & Efficacy Study of Combination of Pembrolizumab and Lenalidomide, in Patients With Relapsed Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875067	Nicht E2
11	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Nicht E2
12	NCT02981914	Pilot Study of Pembrolizumab Treatment for Disease Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981914	Nicht E1
13	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077828	Nicht E2
14	NCT03150329	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150329	Nicht E2
15	NCT03179917	Pembrolizumab and Involved Site Radiation Therapy for Early Stage Relapsed or Primary Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179917	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179917	
16	NCT03226249	PET-Directed Therapy With Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226249	Nicht E2
17	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E2
18	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
19	NCT03331341	Doxorubicin Hydrochloride, Pembrolizumab, Vinblastine, and Dacarbazine in Treating Patients With Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331341	Nicht E2
20	NCT03331731	A Phase II Study to Determine Pembrolizumab as Frontline Treatment of Patients With Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331731	Nicht E1
21	NCT03407144	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Children and Young Adults With Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-667/KEYNOTE-667). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407144	Nicht E2
22	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741	Nicht E2
23	NCT03471351	Safety and Efficacy Study of Tenalisib (RP6530) in Combination With Pembrolizumab in Relapsed or Refractory cHL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471351	Nicht E2
24	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E2
25	NCT03598608	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475)	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		in Participants With Hematologic Malignancies (MK-4280-003). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598608	
26	NCT03618550	Phase II Study of Second- Line Pembrolizumab Plus GVD for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618550	Nicht E2
27	NCT03776864	Umbralisib and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776864	Nicht E2
28	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524	Nicht E2
29	NCT04016116	Dual PD-1 and JAK2 Inhibition in Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016116	Nicht E2
30	NCT04134325	Study of PD-1 Inhibitors After CD30.CAR T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134325	Nicht E1
31	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
32	NCT04254107	A Safety Study of SEA-TGT (SGN-TGT) in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254107	Nicht E2
33	NCT04510636	Study of Pembrolizumab With Bendamustine in Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510636	Nicht E2
EU-CTR			
34	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24	Nicht E1
35	2015-003169-28	Open Label, Phase II, Study: Sequential Intranodal Immunotherapy (SIIT) Combined with Anti-PD1 (Pembrolizumab) in Patients with Stage III/IV Untreated	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		and Relapsed Follicular Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003169-28	
36	2015-004398-33	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	Nicht E1
37	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86	Nicht E1
38	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Nicht E1
39	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12	Nicht E1
40	2015-005382-23	Phase ½ Study Of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab or Rituximab In Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005382-23	Nicht E1
41	2017-000433-30	Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Cutaneous T cell lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000433-30	Nicht E1
42	2017-001123-53	An Open-label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Children and Young Adults with Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma with Inadequate (Slow Early) Response.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53	Nicht E2
43	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2017-001912-13	
44	2018-001461-16	A Phase 1/Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Hematologic Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001461-16	Nicht E2
45	2018-002556-32	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002556-32	Nicht E2
46	2018-004522-29	Phase Ib/II trial of Histone Deacetylase Inhibitor CXD101 in combination with Programmed Cell Death Protein-1 Inhibitor Pembrolizumab for relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004522-29	Nicht E1
ICTRP			
47	EUCTR2014-004482-24-SE	MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004482-24-SE	Nicht E1
48	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial): A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL	Nicht E1
49	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E1
50	NCT01953692	A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013/KEYNOTE-013). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953692	Nicht E2
51	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ICTRP. 2020.	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332668	
52	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332980	Nicht E1
53	NCT02362035	ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362035	Nicht E2
54	NCT02362997	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362997	Nicht E1
55	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E6
56	NCT02453594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453594	Nicht E2
57	NCT02501473	Study of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab or Rituximab In Participants With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (MK-3475-174/IMDZ-G142). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501473	Nicht E2
58	NCT02535247	Study of MK-3475 Alone or in Combination With Copanlisib in Relapsed or Refractory NK and T-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02535247	Nicht E1
59	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E2
60	NCT02665650	Study of the Combination of AFM13 and Pembrolizumab	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02665650	
61	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	Nicht E2
62	NCT02875067	Safety & Efficacy Study of Combination of Pembrolizumab and Lenalidomide, in Patients With Relapsed Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875067	Nicht E1
63	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950220	Nicht E1
64	NCT02981914	Pilot Study of Pembrolizumab Treatment for Disease Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981914	Nicht E2
65	NCT03035331	Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035331	Nicht E2
66	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03077828	Nicht E2
67	NCT03150329	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150329	Nicht E1
68	NCT03179917	Pembrolizumab and Involved Site Radiation Therapy for Early Stage Relapsed or Primary Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179917	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>179917</u>	
69	NCT03210662	Pembrolizumab and External Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03210662	Nicht E2
70	NCT03226249	PET-Directed Therapy With Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. ICTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226249	Nicht E2
71	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E2
72	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E2
73	NCT03255018	Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Gray-Zone Lymphoma (GZL), Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL), and Other Extranodal Diffuse Large B-cell Lymphomas. ICTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255018	Nicht E1
74	NCT03278782	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Romidepsin. ICTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278782	Nicht E2
75	NCT03283137	Combination of Pembrolizumab With TGR-1202 in Patients With Relapsed/Refractory CLL and B-cell NHL. ICTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283137	Nicht E2
76	NCT03309878	Mogamulizumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ICTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03309878	Nicht E2
77	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	
78	NCT03331341	Doxorubicin Hydrochloride, Pembrolizumab, Vinblastine, and Dacarbazine in Treating Patients With Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331341	Nicht E2
79	NCT03331731	A Phase II Study to Determine Pembrolizumab as Frontline Treatment of Patients With Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331731	Nicht E2
80	NCT03407144	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Children and Young Adults With Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-667/KEYNOTE-667). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407144	Nicht E2
81	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741	Nicht E2
82	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
83	NCT03471351	Safety and Efficacy Study of Tenalisib (RP6530) in Combination With Pembrolizumab in Relapsed or Refractory cHL. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471351	Nicht E2
84	NCT03498612	Pembrolizumab in Untreated B-Cell Non-Hodgkin Lymphoproliferative Diseases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498612	Nicht E2
85	NCT03598608	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Hematologic Malignancies (MK-4280-003). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598608	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86	NCT03598998	Pembrolizumab and Pralatrexate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphomas. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598998	Nicht E2
87	NCT03618550	Phase II Study of Second- Line Pembrolizumab Plus GVD for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03618550	Nicht E1
88	NCT03776864	Umbralisib and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776864	Nicht E1
89	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524	Nicht E1
90	NCT04134325	Study of PD-1 Inhibitors After CD30.CAR T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134325	Nicht E1
91	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht E1
92	NCT04254107	A Safety Study of SEA-TGT (SGN-TGT) in Advanced Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254107	Nicht E1
93	NCT04510636	Study of Pembrolizumab With Bendamustine in Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 27.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510636	Nicht E2

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 4-172 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 4-172 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 204

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab gegenüber einer Therapie mit Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (rrcHL) sind: • Progressionsfreies Überleben erhoben durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) gemäß International Working Group (IWG)-Kriterien 2007, wobei klinische Daten und Daten aus bildgebenden Untersuchungen nach einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT) berücksichtigt werden. <u>Hypothese:</u> Die Therapie mit Pembrolizumab verlängert das progressionsfreie Überleben, erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007, wobei klinische Daten und Daten aus bildgebenden Untersuchungen nach einer auto-SZT oder allo-SZT berücksichtigt werden, im Vergleich zu einer Therapie mit Brentuximab Vedotin. • Gesamtüberleben <u>Hypothese:</u> Die Therapie mit Pembrolizumab verlängert das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Therapie mit Brentuximab Vedotin. Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab gegenüber einer Therapie mit Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rrcHL sind: • Vergleich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben 2, erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007, wobei klinische Daten und Daten aus bildgebenden Untersuchungen nach einer auto-SZT oder allo-SZT nicht berücksichtigt werden • Vergleich der objektiven Ansprechraten (Objective Response Rate, ORR), erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 • Beurteilung der kompletten Remissionsraten (Complete Remission Rate, CRR), erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 • Beurteilung des progressionsfreien Überlebens, der CRR und der ORR, erhoben durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien 2007 • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit <u>Hypothesen:</u> Die Therapie mit Pembrolizumab führt zu einer Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens 2 und zu einer Verbesserung der ORR im Vergleich zu einer Therapie mit Brentuximab Vedotin.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab gegenüber einer Therapie mit Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rrcHL sind: • Beurteilung der pharmakokinetischen Eigenschaften, der Immunogenität und der Exposition der beabsichtigten Dosierung und des Dosierungsschemas im Pembrolizumab-Arm. • Bestimmung der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), erhoben durch BICR und durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien 2007 • Vergleich der ORR, erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007, zwischen Probanden, die vor der Pembrolizumab-Gabe Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-positiv oder PD-L1-negativ waren • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen genetischen Variationen und dem Ansprechen auf die verabreichte(n) Therapie(n) • Vergleich der Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Verwendung des EORTC QLQ-C30 und des EuroQoL EQ-5D • Beurteilung des progressionsfreien Überlebens, der ORR, der CRR und der DOR, erhoben durch BICR gemäß der Lugano-Kriterien 2014 • Beurteilung des sekundären progressionsfreien Überlebens, erhoben durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien 2007 • Beurteilung des progressionsfreien Überlebens, erhoben durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien 2007, wobei klinische Daten und Daten aus bildgebenden Untersuchungen nach einer auto-SZT oder allo-SZT berücksichtigt werden • Beurteilung der Toxizität entsprechend der Gradierung des Prüfarztes gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie Erwachsene Patienten mit rrcHL werden 1 : 1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: • Pembrolizumab • Brentuximab Vedotin (Kontrollarm)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 01 am 20. Juni 2016 Probanden mit einer Vorgeschichte von nicht-infektiöser Pneumonitis, welche eine Behandlung mit Steroiden erfordert, werden ausgeschlossen, da im Zusammenhang mit Pembrolizumab ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pneumonitis besteht; Probanden mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Überempfindlichkeit gegenüber Brentuximab Vedotin oder einen der Hilfsstoffe werden ausgeschlossen Amendment 02 am 1. August 2017 Eine vorherige Behandlung mit Brentuximab Vedotin oder Brentuximab-Vedotin-haltigen Therapieregimen ist zulässig, vorausgesetzt, der Proband hat auf die vorherige Behandlung mit Brentuximab Vedotin oder Brentuximab-Vedotin-haltigen Therapieregimen angesprochen (CR oder PR). Probanden mit rrcHL und mindestens einer vorangegangenen Chemotherapie dürfen eingeschlossen werden, unabhängig davon, ob sie für eine Transplantation infrage kommen. Entsprechend der Forderung der Food and Drug Administration (FDA) wird ein zusätzlicher Follow-Up aufgenommen, um die Erfassung von Daten zu Ereignissen von klinischem Interesse nach allo-SZT zu ermöglichen. Amendment 03 am 16. November 2017 Änderung des Ausschlusskriteriums #11, um dieses stringenter zu machen und an die Standards des Programms anzupassen: Die Anforderung, dass eine systemische Therapie zur Behandlung einer aktiven Infektion intravenös verabreicht werden muss, entfällt. Probanden, die für eine auto- bzw. allo-SZT geeignet sind, werden ausgeschlossen. Der Erfassungszeitraum für Spontanberichte zu Schwangerschaften wurde für Probanden, die Pembrolizumab erhalten, von 180 Tagen auf 120 Tage nach Ende der Behandlung geändert. Bei Probanden, die Brentuximab Vedotin erhalten, werden Spontanberichte zu Schwangerschaften weiterhin über einen Zeitraum von 180 Tagen nach Ende der Behandlung erfasst. Tabelle 4 (Dose Modification Guidelines for Non-hematologic Drug-related Adverse Events) angepasst: • separate Zeile für Myokarditis eingefügt • Management von Grad 3 und Grad 4 „sonstigen“ immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (UE) geändert • weitere kleine Änderungen Im Flow-Chart der Studie wurden die Zeile für den Überlebensstatus und die Fußnote c angepasst, um Flexibilität bei der Zeiteinteilung zu ermöglichen. Amendment 04 am 22. November 2019 Der explorative Endpunkt Progressionsfreies Überleben, erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 unter Berücksichtigung von Daten aus bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto- bzw. allo-SZT wird als primärer Endpunkt festgelegt. Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 wird zum sekundären Endpunkt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergänzung des explorativen Endpunkts Progressionsfreies Überleben erhoben durch BICR gemäß Lugano-Kriterien. Amendment 05 am 18. Februar 2020 Es wird klargestellt, dass sowohl klinische Daten als auch Daten aus bildgebenden Untersuchungen nach auto-SZT oder allo-SZT erhoben und bei der Beurteilung des primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben berücksichtigt werden. Es wird klargestellt, dass der sekundäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 die Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT nicht miteinschließt. Für die primäre Analyse werden Studienteilnehmer, die eine Konsolidierungstherapie nach SZT erhalten und keinen Progress aufweisen, zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung vor Beginn der Konsolidierungstherapie nach der Transplantation zensiert. Änderung der Zensierungsregeln für die primäre Analyse, sodass Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Krankheitsstatus vor ≥ 2 nicht durchgeführten Erhebungen des Krankheitsstatus zensiert werden, falls 1) nach den ≥ 2 nicht durchgeführten Erhebungen des Krankheitsstatus ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod eintrat, oder falls 2) nach den ≥ 2 nicht durchgeführten Erhebungen des Krankheitsstatus kein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod eintrat und der Studienteilnehmer für die Studie nicht weiter zur Verfügung steht (lost-to-follow-up).
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen die Probanden folgende Kriterien erfüllen: 1. Bereitschaft und Fähigkeit eine Einverständniserklärung zu unterschreiben und den Studienanforderungen Folge zu leisten. Der Proband kann zudem seine Einwilligung für zukünftige biomedizinische Untersuchungen geben, für eine Teilnahme an der eigentlichen Studie ist dies jedoch nicht erforderlich. 2. ≥ 18 Jahre bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung 3. Rezidivierendes (Progression der Erkrankung nach zuletzt durchgeführter Therapie) oder refraktäres (CR oder PR nach zuletzt durchgeführter Therapie nicht erreicht) cHL. 4. Ansprechen (CR oder PR erreicht) auf Brentuximab Vedotin oder Brentuximab-Vedotin-haltige Therapieregime, falls eine Vorbehandlung mit Brentuximab Vedotin erfolgte. (Anmerkung: Eine vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin oder Brentuximab-Vedotin-haltigen Therapieregimen ist erlaubt, aber keine Bedingung.) 5. Vorliegen einer messbaren Erkrankung, definiert durch mindestens eine Läsion, die präzise in mindestens zwei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dimensionen eines Spiral-Computertomografie (CT)-Scans oder eines kombinierten CT/Positronenemissionstomografie (PET)-Scans gemessen wurde. Der Minimalwert muss im längsten Durchmesser > 15 mm sein oder > 10 mm auf der kurzen Achse. 6. Verfügbarkeit von evaluierbarem Lymphknotengewebe für die Biomarker-Analyse zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs (Visite 1) aus einer archivierten (> 60 Tage zurückliegend) oder einer neu gewonnen (innerhalb der letzten 60 Tage) Kern- oder Exzisionsbiopsie 7. ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 8. Adäquate Organfunktion, definiert als - o Hämatologische Parameter: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1.000/\text{mcl}$, Thrombozyten $\geq 75.000/\text{mcl}$, Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$ - o Nierenparameter: Kreatinin $\leq 1,5 \times$ Obergrenze des Normalwertes (ULN) oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance/glomeruläre Filtrationsrate $\geq 60 \text{ ml/min}$ für Personen mit Kreatininspiegel $> 1,5 \times \text{ULN}$ - o Leberparameter: Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder direktes Bilirubin $\leq \text{ULN}$ für Personen mit Gesamtbilirubin $> 1,5 \text{ ULN}$, Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ oder AST und ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ für Personen mit Lebermetastasen - o Gerinnungsparameter: Prothrombinzeit (PT)/International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, es sei denn der Proband erhält eine Therapie mit Antikoagulanzen und PT/ Partielle Thromboplastinzeit (PTT) liegen innerhalb des therapeutischen Bereichs des vorgesehenen Einsatzes des Antikoagulans 9. Frauen im gebärfähigen Alter mit negativem Urin- und Serumschwangerschaftstest innerhalb von 72 Stunden vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation. Falls der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest erforderlich. 10. Gebärfähige Frauen müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden – für die Dauer der Studie und bis zu 120 Tage (für Probanden, die Pembrolizumab erhalten) oder 180 Tage (für Probanden, die Brentuximab Vedotin erhalten) nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. (Anmerkung: Enthaltbarkeit ist akzeptabel, wenn dies dem üblichen Lebensstil und der bevorzugten Verhütungsmethode der Probanden entspricht). 11. Zeugungsfähige Männer müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden – für die Dauer der Studie und bis zu 120 Tage (für Probanden, die Pembrolizumab erhalten) oder 180 Tage (für Probanden, die Brentuximab Vedotin erhalten) nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Anmerkung: Enthaltbarkeit ist akzeptabel, wenn dies dem üblichen Lebensstil und der bevorzugten Verhütungsmethode der Probanden entspricht). <u>Ausschlusskriterien:</u> Folgende Kriterien führen zum Ausschluss von Probanden: 1. Schwere ($\geq$ Grad 3) Überempfindlichkeit gegenüber der aktiven Prüfsubstanz oder gegenüber einem der in Brentuximab Vedotin oder Pembrolizumab enthaltenen Hilfsstoffe 2. Aktuelle Teilnahme oder frühere Teilnahme an einer Studie zu einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff und Erhalt von Studienmedikation oder frühere Teilnahme an einer Studie zu einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff und Erhalt von Studienmedikation oder Verwendung eines in der Prüfung befindlichen Produkts innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. (Anmerkung: Probanden, die in die Follow-Up-Phase einer Prüfung eingetreten sind, dürfen teilnehmen, wenn der Erhalt der letzten Dosis der vorherigen Prüfsubstanz vier Wochen zurückliegt.) 3. Diagnose einer Immunsuppression oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie (mehr als 10 mg Prednison oder Äquivalent täglich) oder jegliche andere Form einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung 4. Vorherige Therapie mit einem monoklonalen Antikörper innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder keine Besserung (d. h. $\leq$ Grad 1 zu Studienbeginn) von unerwünschten Ereignissen infolge einer Medikation die vor mehr als vier Wochen verabreicht wurde. 5. Vorherige Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, oder Strahlenbehandlung einschließlich in der Prüfung befindliche Wirkstoffe innerhalb von vier Wochen vor dem ersten Studientag, oder noch keine Besserung (d. h. $\leq$ Grad 1 zu Studienbeginn) von unerwünschten Ereignissen infolge eines zuvor verabreichten Wirkstoffes. (Anmerkung: Falls eine größere Operation vorgenommen worden war, muss sich der Proband vor Beginn der Therapie von den Toxizitäten und/oder Komplikationen der Intervention ausreichend erholt haben.) 6. allo-SZT in den letzten fünf Jahren. (Anmerkung: Probanden, bei denen die Transplantation mehr als fünf Jahre zurückliegt, dürfen teilnehmen, sofern sie keine Symptome einer Graft-Versus-Host-Reaktion [Graft-vs-host-Disease, GVHD] aufweisen.) 7. Bekannte voranschreitende andere Malignität oder Notwendigkeit einer aktiven Therapie in den letzten drei Jahren (Ausnahmen: Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut oder präinvasives Zervixkarzinom, das mit einem potenziell kurativen Therapieansatz behandelt wurde)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Bekannte aktive Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) und/oder Meningeosis Carcinomatosa. Probanden mit zuvor behandelten Hirnmetastasen dürfen teilnehmen, sofern ein stabiler radiologischer Befund vorliegt (d. h. keine Evidenz einer Progression für mindestens vier Wochen, bestätigt mittels wiederholter bildgebender Verfahren [Anmerkung: während der Screeningphase der Studie sollte eine wiederholte Bildgebung durchgeführt werden]), sie klinisch stabil sind und keine Steroidtherapie in den letzten 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung erforderlich war. 9. Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten zwei Jahren mit einer systemischen Therapie behandelt werden musste (d. h. Einsatz von krankheitsmodifizierender Medikation, Corticosteroiden oder Immunsuppressiva). (Anmerkung: Ersatztherapie [z. B. Thyroxin, Insulin oder eine physiologische Corticosteroid-Ersatztherapie zur Behandlung der Nebennierenrinden- oder Hypophyseninsuffizienz etc.] wird nicht als Form der systemischen Behandlung erachtet). 10. (Nicht-infektiöse) Pneumonitis in der Vorgeschichte, die eine Steroidtherapie erforderte, oder derzeit bestehende Pneumonitis. 11. Aktive Infektion, die eine systemische Behandlung erfordert. 12. Bekannte psychiatrische Störung oder Suchterkrankung, welche die Fähigkeit des Probanden, die Anforderungen der Studie zu befolgen, beeinträchtigt. 13. Schwangere oder stillende Frauen sowie Männer und Frauen mit Kinderwunsch während der vorgesehenen Studiendauer von Beginn der Screening-Visite bis zu 120 Tage nach der letzten Dosis Pembrolizumab bzw. 180 Tage nach der letzten Dosis Brentuximab Vedotin 14. Vorbehandlung mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, oder anti-zytotoxisch T-Lymphozyt-assoziiertes-Antigen-4 (CTLA-4)-Antikörper (einschließlich Ipilimumab) oder mit OX-40 oder mit jeglichem sonstigen Antikörper oder Wirkstoff, der spezifisch die T-Zell-Co-Stimulation oder den Checkpoint-Signalweg adressiert. 15. Bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV). Ein HIV-Test ist nicht erforderlich, sofern dies nicht von den lokalen Gesundheitsbehörden verlangt wird. 16. Aktive Hepatitis B (HBV) (z. B. HBsAg reaktiv) oder Hepatitis C (HCV) (z. B. [qualitative] Detektion von HCV RNA). (Anmerkung: Ein Test auf Hepatitis B und Hepatitis C ist nicht erforderlich, sofern dies nicht von den lokalen Gesundheitsbehörden verlangt wird. 17. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. 18. Bekannte Vorgeschichte von aktiver Tuberkulose (TB; <i>Bacillus tuberculosis</i>). 19. Eignung für allo- oder auto-SZT nach Einschätzung des Prüfarztes.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 123 Zentren in 20 Ländern durchgeführt. Australien (4), Brasilien (5), Deutschland (2), Frankreich (12), Hong Kong (1), Italien (5), Israel (4), Japan (21), Kanada (3), Neuseeland (1), Polen (4), Russland (3), Schweden (2), Südafrika (2), Südkorea (3), Tschechien (5), Türkei (4), Ukraine (6), Vereinigtes Königreich (4), Vereinigte Staaten (32)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Pembrolizumab 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige intravenöse Infusion (Infusionsdauer darf zwischen 25 und 40 Minuten betragen) alle drei Wochen an Tag 1 eines jeden Zyklus (aus administrativen Gründen kann die Behandlung bis zu drei Tage vor bzw. nach dem ersten Tag des Zyklus verabreicht werden; Abweichungen vom vorgesehenen Behandlungsplan von mehr als drei Tagen und weniger als drei Wochen sind unter Umständen möglich, müssen aber von Prüfarzt und Sponsor besprochen werden, und die gemeinsame Entscheidung über das Vorgehen bei dem betreffenden Probanden muss schriftlich dokumentiert werden); die Infusion erfolgt ambulant. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, Schwangerschaft oder administrative Gründe. Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg (max. 180 mg pro Dosis) Brentuximab Vedotin als 30-minütige intravenöse Infusion (Infusionsdauer darf zwischen 25 und 40 Minuten betragen) alle drei Wochen an Tag 1 eines jeden Zyklus; (aus administrativen Gründen kann die Behandlung bis zu drei Tage vor bzw. nach dem ersten Tag des Zyklus verabreicht werden; Abweichungen vom vorgesehenen Behandlungsplan von mehr als drei Tagen und weniger als drei Wochen sind unter Umständen möglich, müssen aber von Prüfarzt und Sponsor besprochen werden, und die gemeinsame Entscheidung über das Vorgehen bei dem betreffenden Probanden muss schriftlich dokumentiert werden); Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, Schwangerschaft oder administrative Gründe.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur	Primäre Zielkriterien Progressionsfreies Überleben wird durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 erhoben, wobei klinische Daten und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Daten aus bildgebenden Untersuchungen nach einer auto-SZT oder allo-SZT berücksichtigt werden. Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. • Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Probanden ohne dokumentierten Tod zum Zeitpunkt der finalen Analyse werden zum Datum des letzten Follow-Up zensiert. Das primäre Studienziel gilt als erreicht, wenn Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin entweder in Bezug auf das progressionsfreie Überleben oder in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen ist. Sekundäre Zielkriterien: • Vergleich des sekundären progressionsfreien Überlebens in den Behandlungsarmen. Das sekundäre progressionsfreie Überleben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 erhoben, wobei klinische Daten und Daten aus bildgebenden Untersuchungen nach einer auto-SZT oder allo-SZT nicht berücksichtigt werden. Das sekundäre progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. • Vergleich der ORR in den Behandlungsarmen. Die ORR wird durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 erhoben. ORR ist definiert als der Anteil an Probanden in der Analysepopulation, die mindestens ein partielles Ansprechen (CR + PR) gemäß IWG-Kriterien 2007 erreichen. • Beurteilung CRR in den Behandlungsarmen. Die CRR wird durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 erhoben. CRR ist definiert als der Anteil an Probanden in der Analysepopulation, die ein CR gemäß IWG-Kriterien 2007 erreichen. • Beurteilung des progressionsfreien Überlebens, der CRR und der ORR, welche durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien 2007 erhoben werden, nach Behandlungsarm. • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab. <u>Explorative Studienziele</u> • Beurteilung der pharmakokinetischen Eigenschaften, der Immunogenität und der Exposition der beabsichtigten Dosierung und des Dosierungsschemas im Pembrolizumab-Arm. • Bestimmung der DOR, welche durch BICR und durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien 2007 erhoben wird, nach Behandlungsarm. • Vergleich der ORR, welche durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 erhoben wird, zwischen Probanden, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vor der Pembrolizumab-Gabe PD-L1-positiv oder PD-L1-negativ waren. • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen genetischen Variationen und dem Ansprechen auf die verabreichte(n) Therapie(n). Variationen des humanen Genoms (Tumor und Keimbahn) werden im Hinblick auf Assoziationen mit klinischen Daten, die in der Studie erhoben werden, analysiert. • Vergleich der Änderungen gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Verwendung des EORTC QLQ-C30 und des EuroQoL EQ-5D. • Beurteilung des progressionsfreien Überlebens, der ORR, des CRR und der DOR, welche durch BICR gemäß der Lugano-Kriterien 2014 erhoben werden, nach Behandlungsarm. • Beurteilung des sekundären progressionsfreien Überlebens, welches durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien 2007 erhoben wird, nach Behandlungsarm. • Beurteilung des progressionsfreien Überlebens, welches durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien 2007 erhoben wird, wobei klinische Daten und Daten aus bildgebenden Untersuchungen nach einer auto-SZT oder allo-SZT berücksichtigt werden, nach Behandlungsarm. • Beurteilung der Toxizität entsprechend der Gradierung des Prüfarztes gemäß CTCAE, Version 4.0, nach Behandlungsarm.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 02 am 1. August 2017 Entsprechend der Forderung der FDA wird ein zusätzlicher Follow-Up aufgenommen, um die Erfassung von Daten zu Ereignissen von klinischem Interesse nach allo-SZT zu ermöglichen. Amendment 03 am 16. November 2017 Im Flow-Chart der Studie wurden die Zeile für den Überlebensstatus und die Fußnote c angepasst, um Flexibilität bei der Zeiteinteilung zu ermöglichen. Amendment 04 am 22. November 2019 Der explorative Endpunkt des progressionsfreien Überlebens, erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 unter Berücksichtigung von Daten aus bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto- bzw. allo-SZT wird als primärer Endpunkt festgelegt. Der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 wird zum sekundären Endpunkt. Ergänzung des explorativen Endpunkts Progressionsfreies Überlebens erhoben durch BICR gemäß Lugano-Kriterien. Amendment 05 am 18. Februar 2020 Es wird klargestellt, dass sowohl klinische Daten als auch Daten aus bildgebenden Untersuchungen nach auto-SZT oder allo-SZT erhoben und bei der Beurteilung des primären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkts Progressionsfreies Überleben berücksichtigt werden. Es wird klargestellt, dass der sekundäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens erhoben durch BICR gemäß IWG-Kriterien 2007 die Beurteilung des Krankheitsstatus nach einer auto-, bzw. allo-SZT nicht miteinschließt. Für die primäre Analyse werden Studienteilnehmer, die eine Konsolidierungstherapie nach SZT erhalten und keinen Progress aufweisen, zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung vor Beginn der Konsolidierungstherapie nach der Transplantation zensiert. Änderung der Zensierungsregeln für die primäre Analyse, sodass Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Krankheitsstatus vor ≥ 2 nicht durchgeführten Erhebungen des Krankheitsstatus zensiert werden, falls 1) nach den ≥ 2 nicht durchgeführten Erhebungen des Krankheitsstatus ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod eintrat, oder falls 2) nach den ≥ 2 nicht durchgeführten Erhebungen des Krankheitsstatus kein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod eintrat und der Studienteilnehmer für die Studie nicht weiter zur Verfügung steht (lost-to-follow-up).
7	Fallzahl	Die geplante Fallzahl beträgt rund 300 Probanden insgesamt.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie gibt es zwei primäre Endpunkte, Progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben. Das erwartete mediane progressionsfreie Überleben in der Kontrollgruppe liegt bei 5,6 Monaten. Es wird angenommen, dass das progressionsfreie Überleben einer exponentiellen Verteilung folgt. Basierend auf 194 Ereignissen ergibt sich eine Power von 85 % für die Studie, um ein Hazard Ratio (HR) von 0,622 (Pembrolizumab vs. Brentuximab Vedotin) bei einem alpha von 1,2 % (einseitig) zu detektieren. Das erwartete mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe liegt bei 22,4 Monaten. Es wird angenommen, dass das Gesamtüberleben einer exponentiellen Verteilung folgt. Basierend auf 146 Ereignissen, ergibt sich eine Power von 80 % für die Studie, um ein HR von 0,600 bei einem alpha von 1,25 % (einseitig) zu detektieren. Beiden Power-Kalkulationen liegen folgende Annahmen zugrunde: • Interimsanalysen (eine für das progressionsfreie Überleben, zwei für das Gesamtüberleben) • Rekrutierungsphase von 12 Monaten • kumulative Abbruchrate von 5 % nach drei Jahren Die zugrunde gelegten Daten für das erwartete mediane progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von 5,6 Monaten bzw. 22,4 Monaten im Kontrollarm stammen aus einer publizierten Studie bei Probanden mit rrHL, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, von denen alle eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vorherige SZT erhalten hatten (93). Schätzwerte für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben unter Brentuximab Vedotin bei Probanden mit rrHL, die keine vorherige SZT erhalten haben, sind zum derzeitigen Zeitpunkt nicht bekannt. Auf Grundlage begrenzter Evidenz wurden bei Probanden mit rrHL ohne vorherige SZT, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, jedoch geringere ORR und CRR beobachtet, als bei Probanden mit rrHL nach vorheriger SZT (94). Es wird erwartet, dass die Wirksamkeit in der Patientenpopulation ohne SZT geringer ausfällt, sodass die Kontroll-Schätzwerte für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von 5,6 Monaten bzw. 22,4 Monaten als Überschätzung angesehen werden können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Insgesamt sind vier Interimsanalysen geplant: <u>Interimsanalyse 1</u> • Finale Analyse für das sekundäre progressionsfreie Überleben, drei Monate nachdem alle Probanden rekrutiert wurden und 110 Ereignisse des progressionsfreien Überlebens beobachtet wurden (HR 0,51; p-Wert [einseitig] $\leq 0,0002$) Hinweis: Der Datenschnitt (Interimsanalyse 1) wurde lediglich von einem externen Datenmonitoring-Komitee mit der Empfehlung, die Studie wie geplant fortzuführen, überprüft. Der Sponsor blieb für diesen Datenschnitt verblindet. <u>Interimsanalyse 2</u> • Interimsanalyse für das progressionsfreie Überleben, wenn rund 176 Ereignisse des progressionsfreien Überlebens beobachtet wurden (HR 0,68; p-Wert [einseitig] $\leq 0,0057$) <u>Interimsanalyse 3</u> • Finale Analyse für das progressionsfreie Überleben, wenn rund 194 Ereignisse des progressionsfreien Überlebens beobachtet wurden (HR 0,72; p-Wert [einseitig] $\leq 0,0112$); falls sich die Ereignisse des progressionsfreien Überlebens langsamer als erwartet kumulieren, kann die finale Analyse für das progressionsfreie Überleben durchgeführt werden, wenn alle Probanden 36 Monate beobachtet wurden (d. h. 36 Monate nach der Randomisierung des letzten Probanden) • Finale Analyse für die ORR zum Zeitpunkt der finalen Analyse für das progressionsfreie Überleben; die ORR-Analyse kann zum Zeitpunkt jeder Interimsanalyse für das progressionsfreie Überleben durchgeführt werden, wenn die Nullhypothese für das progressionsfreie Überleben früh verworfen wird (Differenz in der ORR zwischen der Pembrolizumab-Gruppe und der Brentuximab-Vedotin-Gruppe [unter der Annahme, dass die erwartete ORR in der Brentuximab-Vedotin-Gruppe zwischen 60 % und 70 % liegt] ~ 13-14 %; p-Wert [einseitig] $\leq 0,00600$) • Erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse für das progressionsfreie Überleben, falls die Hypothese für Überlegenheit in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bezug auf das progressionsfreie Überleben nicht zum Zeitpunkt einer früheren Interimsanalyse verworfen wurde, oder wenn rund 91 Ereignisse für das Gesamtüberleben (= Todesfälle) aufgetreten sind, falls die Hypothese für das progressionsfreie Überleben im Rahmen der ersten Interimsanalyse verworfen wurde (HR 0,51; p-Wert [einseitig] $\leq 0,0006$) <u>Interimsanalyse 4:</u> • Zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben, wenn rund 119 Ereignisse des Gesamtüberlebens beobachtet wurden, falls die Hypothese für das Gesamtüberleben nicht bei der ersten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben verworfen wurde (HR 0,60; p-Wert [einseitig] $\leq 0,0027$) <u>Finale Analyse:</u> • Finale Analyse für das Gesamtüberleben, wenn rund 146 Ereignisse des Gesamtüberlebens beobachtet wurden, falls die Hypothese für das Gesamtüberleben bei der zweiten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben nicht verworfen wurde (HR 0,69; p-Wert [einseitig] $\leq 0,0120$) Die tatsächlichen Grenzen und alpha-Level werden basierend auf der tatsächlichen Zahl der beobachteten Ereignisse zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bestimmt, wobei die korrespondierende alpha-Spending-Funktion zugrunde gelegt wird. Für das Gesamtüberleben werden die Werte auch von den Ergebnissen der Hypothesentests für progressionsfreies Überleben und ORR abhängen. Für die Überlegenheitshypothese wird eine Hwang-Shih-deCani (HSD)-alpha-Spending-Funktion mit Gamma-Parameter (-8) verwendet, um gruppensequenzielle Grenzen zu konstruieren, womit die Typ-1-Fehlerrate für beide Endpunkte kontrolliert wird. Mit dem gewählten Gamma-Wert von -8 ist die HSD-alpha-Spending-Funktion konservativer als die Grenze nach O'Brien-Fleming. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</u> Die klinische Prüfung kann vorzeitig abgebrochen werden, falls das Ausmaß (Inzidenz und/oder Schwere) der auftretenden Effekte/klinischen Endpunkte zu einem inakzeptablen Risiko-Nutzen-Verhältnis für die Studienpopulation in ihrer Gesamtheit führt. Des Weiteren kann die Rekrutierung in die Studie oder an einem bestimmten Prüfzentrum oder an mehreren bestimmten Prüfzentren bei unzureichender Compliance mit dem Prüfplan, der Good Clinical Practice (GCP) und/oder anderen maßgeblichen regulatorischen Anforderungen, sowie bei Prozedur-bezogenen Problemen gestoppt werden, oder falls die Zahl der Studienabbrüche aus administrativen Gründen zu hoch ist.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über ein Interaktives Voice Response System (IVRS)/Interaktives Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt nach folgenden Parametern stratifiziert: 1. Vorangegangene auto-SZT: Ja vs. Nein 2. Erkrankungsstatus nach Erstlinientherapie: primär refraktär vs. Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie vs. Spätrezidiv ≥ 12 Monate nach Erstlinientherapie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in die beiden Behandlungsarme der unverblindeten Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird in IVRS/IWRS implementiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offenes Studiendesign: Es gibt keine Verblindung. a + b) Probanden und Prüfarzte wissen, welche Therapie verabreicht wird. c) Die unabhängige, zentrale Bewertung der Daten der Bildgebung erfolgt ohne Kenntnis der Zuordnung zur Behandlungsgruppe. Das unabhängige, zentrale Review-Komitee ist verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Intention-To-Treat (ITT)</u> Die ITT-Population wird definiert als alle randomisierten Patienten. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. <u>All-Subjects-as-Treated (ASaT)</u> Die ASaT-Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten. <u>Full Analysis Set (FAS)</u> Die FAS-Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Primäre Zielkriterien <u>Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben</u> • Analysepopulation: ITT • Vergleich von Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. • Schätzung des HR mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressions-Modells („Efron’s tie handling“-Methode) • Ereignisraten über die Zeit für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben werden innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Sekundäre Zielkriterien <u>Progressionsfreies Überleben 2</u> • Analysepopulation: ITT • Vergleich von Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. • Schätzung des HR mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressions-Modells („Efron’s tie handling“-Methode) <u>ORR und CRR</u> • Analysepopulation: ITT • Die stratifizierte Miettinen-Nurminen-Methode, gewichtet nach Größe der Strata, wird verwendet, um die ORR zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen. <u>Sicherheitszielkriterien</u> Die Analyse der Sicherheitsdaten erfolgt mit einem mehrstufigen Verfahren. Die Stufen (Tiers) unterscheiden sich hinsichtlich der Analysen, die durchgeführt werden. <u>Tier 1</u> • In dieser Studie sind keine Tier-1-Ereignisse definiert. <u>Tier 2</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Analysepopulation: ASaT - Konfidenzintervalle für Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen werden mithilfe der Mietinnen-Nurminen-Methode berechnet. - Deskriptive Statistik <u>Tier 3</u> - Analysepopulation: ASaT - Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um zu beurteilen, ob der Behandlungseffekt über verschiedene Subgruppen hinweg konsistent ist, wird der Schätzwert des Behandlungseffekts zwischen den Gruppen (mit einem nominalen 95 %-KI) für das progressionsfreie Überleben, den primären Endpunkt, und das Gesamtüberleben, den zweiten primären Endpunkt, geschätzt und für jede Kategorie der folgenden Klassifizierungsparameter dargestellt: - Stratifizierungsfaktor: Vorangegangene auto-SZT (Ja vs. Nein) - Stratifizierungsfaktor: Krankheitsstatus nach der Erstlinientherapie (refraktär vs. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten vs. Rezidiv nach 12 Monaten) - Geschlecht (weiblich vs. männlich) - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - ECOG-Status (0 vs. 1) - geografische Region (US vs. Ex-US, EU vs. Ex-EU) - vorherige Brentuximab-Vedotin-Therapie (Ja vs. Nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-104
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	In den Pembrolizumab-Arm wurden 151 Probanden randomisiert, 148 (96 %) tatsächlich behandelt, 151 in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT Population). In den Brentuximab-Vedotin-Arm wurden 153 Probanden randomisiert, 152 (99,3 %) tatsächlich behandelt, 153 in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT Population).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Pembrolizumab-Gruppe brachen 110 (74 %) Probanden die Therapie nach Randomisierung aus folgenden Gründen ab: - Unerwünschtes Ereignis: 20 (14 %) - Knochenmarktransplantation: 16 (11 %) - Klinische Progression: 1 (1 %) - Komplette Remission: 1 (1 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Non-Compliance mit der Studientherapie: 1 (1 %) • Nicht-studienbezogene Krebstherapie: 6 (4 %) • Entscheidung des Prüfarztes: 4 (3 %) • Fortschreiten der Erkrankung: 58 (39 %) • Verletzung des Prüfplans: 1 (1 %) • Widerruf der Einwilligung: 2 (1 %) In der Brentuximab-Vedotin-Gruppe brachen 146 (96 %) Probanden die Therapie nach Randomisierung aus folgenden Gründen ab: • Unerwünschtes Ereignis: 29 (19 %) • Knochenmarktransplantation: 17 (11 %) • Klinische Progression: 6 (4 %) • Komplette Remission: 3 (2 %) • Nicht zulässige Medikation: 1 (1 %) • Nicht-studienbezogene Krebstherapie: 4 (3 %) • Entscheidung des Prüfarztes: 5 (4 %) • Fortschreiten der Erkrankung: 75 (49 %) • Verletzung des Prüfplans: 1 (1 %) • Widerruf der Einwilligung: 4 (3 %)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 29. Juni 2016; Studie laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

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

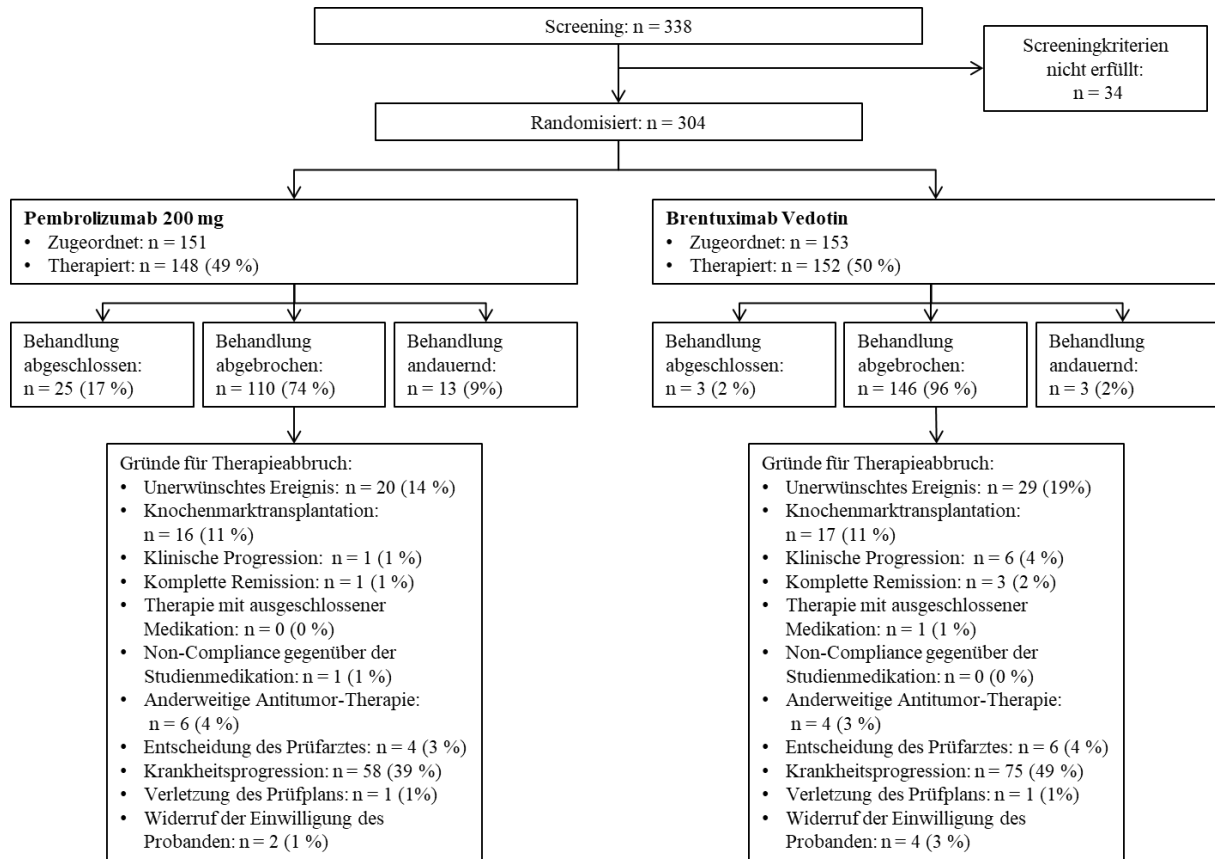


Abbildung 4-104: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 204

Bei der zur Beschreibung des Zusatznutzens in der pädiatrischen Population herangezogenen Studie KEYNOTE 051 handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte und offen geführte Studie. Studiendesign und -methodik werden entsprechend nach TREND dargestellt.

Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 051 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	Eine Phase-I/II-Studie zu Pembrolizumab (MK-3475) bei Kindern mit fortgeschrittenem Melanom oder einem PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor oder Lymphom (KEYNOTE 051) KEYNOTE 051 ist eine laufende, multizentrische, offene, einarmige, nicht-randomisierte Phase-I/II Studie. Es handelt sich um eine zweiteilige kombinierte Phase-I/II-Studie mit einer Phase I zur Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie zur Dosisfindung/Dosisbestätigung (Teil 1), gefolgt von einer adaptiven Phase II zur Evaluierung der Wirksamkeit (Teil 2, Tumorkohorten-RP2D-Expansion). Teil 1 ist eine Phase-I-Evaluierung der Sicherheit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik sowie der Dosisfindung und -bestätigung bei pädiatrischen Patienten (sechs Monate bis < 18 Jahre) mit fortgeschrittenem Melanom und Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren und anderen Lymphomen. Teil 2 ist eine Phase-II-Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten (sechs Monate bis < 18 Jahre) mit fortgeschrittenem Melanom, PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen oder fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (rrcHL) (3 Jahre bis < 18 Jahre). Ziel der Phase I war es, für fortgeschrittene Tumorerkrankungen bei pädiatrischen Patienten die empfohlene Dosierung von Pembrolizumab für die Phase II (recommended phase 2 dose, RP2D) sowie die Antitumor-Aktivität zu bestimmen. In Phase I wurden keine Patienten mit rrcHL rekrutiert; Phase I ist bereits abgeschlossen. Patienten erhielten intravenös (i. v.) Pembrolizumab in einer initialen Dosierung von 2 mg/kg alle drei Wochen (Q3W). PK- Daten und die dosislimitierenden Toxizitäten (dose limiting toxicities, DLT) wurden herangezogen, um die RP2D zu bestimmen. Zudem wurden die Sicherheit und Antitumor-Aktivität bei dieser Dosierung untersucht. Primäre Endpunkte waren die Bestimmung der DLT bei maximal verabreichter Dosierung (maximum administered dose, MAD), Sicherheit und Verträglichkeit und die Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) für jede Tumorentität entsprechend der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1 (RECIST 1.1). Die Phase II der Studie (Tumorkohorten-RP2D-Expansion) ist noch nicht abgeschlossen. In Phase II wird die Sicherheit und Wirksamkeit der etablierten R2PD bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		pädiatrischen Studienteilnehmern in einer der folgenden Tumorkohorten näher untersucht: fortgeschrittenes Melanom; PD-L1-positive fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder Lymphome; rrcHL; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre MSI-H solide Tumore. Die rrcHL-Kohorte wurde zunächst in die Kohorte der Patienten mit Melanom, PD-L1-positiven soliden Tumoren oder anderen Lymphomen oder MSI-H eingeschlossen. Mit Amendment 07 wurden Patienten mit rrcHL in eine gesonderte rrcHL-Kohorte rekrutiert. Die Phase II der Studie ist noch laufend und die Rekrutierung wird für alle Kohorten ausgenommen der Patienten mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen fortgesetzt. Die Studie ist in ClinicalTrials.gov als NCT02332668 registriert.
2	Hintergrund/Rationale	Pembrolizumab hat sich bei erwachsenen Krebspatienten in Dosierungen von bis zu 10 mg/kg alle zwei Wochen (Q2W) als gut verträglich erwiesen. Bei Patienten mit Melanom, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung carcinoma, NSCLC), Tumoren der Kopf-Hals-Region und anderen Tumorentitäten sind objektive Ansprechraten belegt. Pembrolizumab wird derzeit bei verschiedenen weiteren soliden Tumoren und hämatologischen Malignitäten bei Erwachsenen untersucht. Auf Grundlage der derzeitigen Evidenz ist von einem identischen Wirkmechanismus bei Kindern und Erwachsenen auszugehen. Pembrolizumab hat das Potenzial, pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und soliden Tumoren oder Lymphomen einen therapeutischen Nutzen zu bringen und eine Therapieoption zu bieten.
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien für die Kohorte mit fortgeschrittenem Melanom, PD-L1-positiven, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen, oder fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren 1. Bereitschaft und Fähigkeit (und/oder der Eltern oder der Erziehungsberechtigten) eine schriftliche Einverständniserklärung/Zustimmung zur Studie abzugeben. 2. Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre am Tage der Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Vorscreening. Probanden, bei denen kein Vorscreening erforderlich ist, müssen die Altersvoraussetzungen am Tag der Unterzeichnung der Haupteinverständniserklärung erfüllen. 3. Histologisch- oder zytologisch dokumentierte, lokal fortgeschrittene oder metastasierende solide Malignität, die nicht heilbar ist und bei der entweder a) die vorherige Standardtherapie versagt hat, b) für die es keine Standardtherapie gibt, oder c) für die die Standardtherapie vom Patienten oder dem behandelnden Arzt als ungeeignet erachtet wird. Die Anzahl der vorherigen Therapieregime ist nicht limitiert. 4. Verfügbarkeit von Gewebe einer Lymphknotenbiopsie aus einer archivierten Probe oder einer neu gewonnenen Kern- oder Exzisionsbiopsie aus einer Tumoraläsion, die zuvor nicht bestrahlt wurde (Tumorprogressionen in einer zuvor bestrahlten Region können für die Charakterisierung herangezogen werden; andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																													
		Ausnahmen können nach Rücksprache mit dem Sponsor in Betracht gezogen werden.). Bitte beachten, dass Proben, die eine Dekalzifizierung erfordern, nicht zulässig sind. 5. Vorliegen eines fortgeschrittenen Melanoms <u>oder</u> eines PD-L1-positiven, fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden soliden Tumors oder Lymphoms gemäß Immunhistochemie (ICH) an einem archivierten Formalin-fixierten Paraffin-eingebetteten Gewebe (formalin-fixed paraffin-embedded tumor, FFPET) oder an einer neu gewonnenen Biopsie, um sich für die PD-L1-positive Kohorte in Phase I und II der Studie zu qualifizieren. Für diese Studie werden Tumorproben mit positiven Tumorstroma oder mindestens 1 % an Zellen mit PD-L1-Expression gemäß ICH als PD-L1-positiv definiert. Probanden mit PD-L1-negativen Tumoren können in Phase II der Studie für ausgewählte Tumorentitäten eingeschlossen werden (in direkter Absprache mit dem Sponsor). Für diese Probanden muss der PD-L1-Status anhand von Immunhistochemie (IHC) in FFPET oder neu gewonnenen Biopsien bestimmt werden. (Anmerkung: Nach entsprechenden Amendments wurden Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem HL [14. Dezember 2016] sowie Patienten mit MSI-H-Tumoren [28. August 2017] unabhängig vom PD-L1-Status rekrutiert [22. August 2018]). 6. Vorliegen einer messbaren Erkrankung gemäß RECIST 1.1. Tumorläsionen in einer zuvor bestrahlten Region werden als messbar betrachte, falls in solchen Läsionen eine Progression gezeigt werden konnte. 7. Play Score wie folgt definiert: - Lansky Play Score ≥ 50 für Kinder ≤ 16 Jahre - Karnofsky Play Score ≥ 50 für Kinder > 16 Jahre Patienten, die aufgrund einer Lähmung nicht in der Lage sind zu laufen, aber in einem Rollstuhl sitzen können, werden für den Zweck der Bestimmung des Play Scores als mobil betrachtet. 8. Adäquate Organfunktion, definiert als - Hämatologische Parameter: - Patienten ohne Knochenmarksbeteiligung: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1.000/\text{mcl}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mcl}$, Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$ - Patienten mit bekannten Knochenmarksmetastasen: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 750/\text{mcl}$, Thrombozyten $\geq 50.000/\text{mcl}$, Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$ - Nierenparameter: Kreatinin nach Alter/Geschlecht <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Alter</th><th colspan="2">Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)</th></tr> <tr> <th>Männlich</th><th>Weiblich</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 Monat bis < 6 Monate</td><td>0,4</td><td>0,4</td></tr> <tr> <td>6 Monate bis < 1 Jahr</td><td>0,5</td><td>0,5</td></tr> <tr> <td>1 bis < 2 Jahre</td><td>0,6</td><td>0,6</td></tr> <tr> <td>2 bis < 6 Jahre</td><td>0,8</td><td>0,8</td></tr> <tr> <td>6 bis < 10 Jahre</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr> <td>10 bis < 13 Jahre</td><td>1,2</td><td>1,2</td></tr> <tr> <td>13 bis < 16 Jahre</td><td>1,5</td><td>1,4</td></tr> <tr> <td>≥ 16 Jahre</td><td>1,7</td><td>1,4</td></tr> </tbody> </table>	Alter	Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)		Männlich	Weiblich	1 Monat bis < 6 Monate	0,4	0,4	6 Monate bis < 1 Jahr	0,5	0,5	1 bis < 2 Jahre	0,6	0,6	2 bis < 6 Jahre	0,8	0,8	6 bis < 10 Jahre	1	1	10 bis < 13 Jahre	1,2	1,2	13 bis < 16 Jahre	1,5	1,4	≥ 16 Jahre	1,7	1,4
Alter	Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)																														
	Männlich	Weiblich																													
1 Monat bis < 6 Monate	0,4	0,4																													
6 Monate bis < 1 Jahr	0,5	0,5																													
1 bis < 2 Jahre	0,6	0,6																													
2 bis < 6 Jahre	0,8	0,8																													
6 bis < 10 Jahre	1	1																													
10 bis < 13 Jahre	1,2	1,2																													
13 bis < 16 Jahre	1,5	1,4																													
≥ 16 Jahre	1,7	1,4																													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance $\geq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ c. Leberparameter: altersentsprechendes Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ Obergrenze des Normalwertes (ULN) oder altersentsprechendes direktes Bilirubin $\leq$ ULN für Probanden mit Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN, Alanin-Aminotransferase (ALT)/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT) $\leq 110 \text{ U/l}$ (für den Zweck diese Studie, beträgt der ULN für SGPT 45 U/l), Serumalbumin $\geq 2 \text{ g/dl}$ 9. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest innerhalb von 72 Stunden vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation vorliegen. Falls der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest erforderlich. 10. Frauen im gebärfähigen Alter sollten gewillt sein, zwei Verhütungsmethoden anzuwenden oder chirurgisch steril sein, oder während der Dauer der Studie und bis zu 120 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation auf heterosexuelle Aktivitäten verzichten. Als Frauen im gebärfähigen Alter werden all jene betrachtet, die Menstruationsblutungen haben und nicht chirurgisch sterilisiert wurden. 11. Zeugungsfähige Männer sollten einverstanden sein, ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 120 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation eine adäquate Methode der Verhütung anzuwenden. <u>Nur für Phase I der Studie:</u> 12. Sechs der 12 Probanden pro definierter Dosisfindungs-/Dosisbestätigungskohorte (d. h. Phase I) müssen ein Körpergewicht von $\geq 16 \text{ kg}$ haben (ein Minimum von sechs Probanden sind pro Dosierung für den Interleukin(IL)-2-Assay erforderlich und die Probanden müssen ein Körpergewicht von $\geq 16 \text{ kg}$ haben, um Proben für die IL-2-Analyse liefern zu können) Einschlusskriterien für die Kohorte mit rrcHL: 13. Bereitschaft und Fähigkeit (und/oder der Eltern oder der Erziehungsberechtigten) eine schriftliche Einverständniserklärung/Zustimmung zur Studie abzugeben. 14. Alter von 3 Jahren bis < 18 Jahre am Tage der Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Vorscreening. Probanden, bei denen kein Vorscreening erforderlich ist, müssen die Altersvoraussetzungen am Tag der Unterzeichnung der Haupteinverständniserklärung erfüllen. 15. rrcHL und entweder • refraktär nach Erstlinientherapie; • Hoch-Risiko und Rezidiv nach Erstlinientherapie; oder • Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinientherapie 16. Verfügbarkeit von Gewebe einer Lymphknotenbiopsie aus einer archivierten Probe oder einer neu gewonnenen Biopsie aus einer Tumorerkrankung, die zuvor nicht bestrahlt wurde (Tumorprogressionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																														
		in einer zuvor bestrahlten Region können für die Charakterisierung herangezogen werden; andere Ausnahmen können nach Rücksprache mit dem Sponsor in Betracht gezogen werden.). Bitte beachten, dass Feinnadelaspirationsbiopsien zur Bestimmung des PD-L1-Status nicht zulässig sind. 17. Vorliegen einer messbaren Erkrankung gemäß IWG-Kriterien 2007 (d. h. der Messwert muss > 15 mm im längsten Durchmesser oder > 10 mm auf der kurzen Achse betragen). 18. Play Score wie folgt definiert: - Lansky Play Score ≥ 50 für Kinder ≤ 16 Jahre - Karnofsky Play Score ≥ 50 für Kinder > 16 Jahre Patienten, die aufgrund einer Lähmung nicht in der Lage sind zu laufen, aber in einem Rollstuhl sitzen können, werden für den Zweck der Bestimmung des Play Scores als mobil betrachtet. 19. Adäquate Organfunktion, definiert als - Hämatologische Parameter: - Patienten ohne Knochenmarksbeteiligung: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1.000/\text{mcl}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mcl}$, Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$ - Patienten mit bekannten Knochenmarksmetastasen: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 750/\text{mcl}$, Thrombozyten $\geq 50.000/\text{mcl}$, Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$ - Nierenparameter: Kreatinin nach Alter/Geschlecht <table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter</th><th colspan="2">Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)</th></tr> <tr> <th></th><th>Männlich</th><th>Weiblich</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 Monat bis < 6 Monate</td><td>0,4</td><td>0,4</td></tr> <tr> <td>6 Monate bis < 1 Jahr</td><td>0,5</td><td>0,5</td></tr> <tr> <td>1 bis < 2 Jahre</td><td>0,6</td><td>0,6</td></tr> <tr> <td>2 bis < 6 Jahre</td><td>0,8</td><td>0,8</td></tr> <tr> <td>6 bis < 10 Jahre</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr> <td>10 bis < 13 Jahre</td><td>1,2</td><td>1,2</td></tr> <tr> <td>13 bis < 16 Jahre</td><td>1,5</td><td>1,4</td></tr> <tr> <td>≥ 16 Jahre</td><td>1,7</td><td>1,4</td></tr> </tbody> </table> oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance $\geq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - Leberparameter: altersentsprechendes Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder altersentsprechendes direktes Bilirubin $\leq \text{ULN}$ für Probanden mit Gesamtbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$, Alanin-Aminotransferase (ALT)/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT) $\leq 110 \text{ U/l}$ (für den Zweck diese Studie, beträgt der ULN für SGPT 45 U/l), Serumalbumin $\geq 2 \text{ g/dl}$ Zudem gelten Einschlusskriterien 9, 10 und 11 wie oben. Ausschlusskriterien für alle Kohorten: - Aktuelle Teilnahme oder frühere Teilnahme an einer Studie zu einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff und Erhalt von Studienmedikation oder frühere Teilnahme an einer Studie zu einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff und Erhalt von Studienmedikation oder Verwendung eines in der Prüfung	Alter	Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)			Männlich	Weiblich	1 Monat bis < 6 Monate	0,4	0,4	6 Monate bis < 1 Jahr	0,5	0,5	1 bis < 2 Jahre	0,6	0,6	2 bis < 6 Jahre	0,8	0,8	6 bis < 10 Jahre	1	1	10 bis < 13 Jahre	1,2	1,2	13 bis < 16 Jahre	1,5	1,4	≥ 16 Jahre	1,7	1,4
Alter	Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)																															
	Männlich	Weiblich																														
1 Monat bis < 6 Monate	0,4	0,4																														
6 Monate bis < 1 Jahr	0,5	0,5																														
1 bis < 2 Jahre	0,6	0,6																														
2 bis < 6 Jahre	0,8	0,8																														
6 bis < 10 Jahre	1	1																														
10 bis < 13 Jahre	1,2	1,2																														
13 bis < 16 Jahre	1,5	1,4																														
≥ 16 Jahre	1,7	1,4																														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		befindlichen Produkts innerhalb von vier Wochen vor der Zuteilung/Randomisierung. (Anmerkung: Probanden, die in die Follow-Up-Phase einer Prüfung eingetreten sind, dürfen teilnehmen, wenn der Erhalt der letzten Dosis der vorherigen Prüfsubstanz vier Wochen zurückliegt.) 2. Diagnose einer Immundefizienz oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie oder jegliche Form einer anderen immunsuppressiven Therapie innerhalb von sieben Tagen vor dem Datum der Zuteilung. Der Einsatz von Corticosteroiden in physiologischer Dosierung (bis zu 5 mg/m²/Tag Prednison-Äquivalente) kann nach Rücksprache mit dem Sponsor akzeptiert werden. 3. Vorherige systemische Tumorthherapie einschließlich in der Prüfung befindlicher Wirkstoffe innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 der Studie oder keine Besserung (d. h. $\leq$ Grad 1 zu Studienbeginn) von unerwünschten Ereignissen (UE) infolge eines zuvor verabreichten Wirkstoffs. 4. Vorherige Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Teilnehmer müssen sich von allen strahlentherapiebedingten Toxizitäten erholt haben, keine Corticosteroide benötigen und keine durch die Strahlentherapie ausgelöste Pneumonitis aufweisen. Eine einwöchige Wash-out-Phase ist bei einer palliativen Bestrahlung ($\leq$ zwei Wochen Strahlentherapie) zur Behandlung von Erkrankungen, die nicht das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen, erlaubt. 5. Bekannte zusätzliche Malignität, die fortschreitet oder aktiv behandelt werden muss. Ausnahmen stellen Basalzellkarzinome der Haut, Plattenepithelzellkarzinome der Haut oder In-situ-Karzinome (z. B. Mammakarzinom, präinvasives Zervixkarzinom) dar, die mit einem potenziell kurativen Therapieansatz behandelt wurden. 6. Bekannte aktive Metastasen im ZNS und/oder Meningeosis Carcinomatosa. Probanden mit zuvor behandelten Hirnmetastasen dürfen teilnehmen, sofern ein stabiler radiologischer Befund vorliegt (d. h. keine Evidenz einer Progression für mindestens vier Wochen, bestätigt mittels wiederholter bildgebender Verfahren [Anmerkung: während der Screeningphase der Studie sollte eine wiederholte Bildgebung durchgeführt werden]), sie klinisch stabil sind und keine Steroidtherapie in den letzten sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung erforderlich war. Patienten mit primären ZNS-Tumoren oder Metastasen des primären ZNS-Tumors werden nicht ausgeschlossen, müssen jedoch neurologisch stabil sein (d. h. ohne Progression neurologischer Symptome und kein Bedarf einer systemischen Steroidtherapie innerhalb der letzten zwei Wochen). Es ist zu beachten, dass Probanden mit Tumoren, die den Hirnstamm betreffen, von der Studie ausgeschlossen sind. 7. Schwere Überempfindlichkeit ($\geq$ Grad 3) gegenüber Pembrolizumab und/oder einem der Hilfsstoffe. 8. Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten zwei Jahren mit einer systemischen Therapie behandelt werden musste (d. h. Einsatz von krankheitsmodifizierender Medikation, Corticosteroiden oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Immunsuppressiva). Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder eine physiologische Corticosteroid-Ersatztherapie zur Behandlung der Nebennierenrinden- oder Hypophyseninsuffizienz etc.) wird nicht als Form der systemischen Behandlung erachtet). 9. (Nicht-infektiöse) Pneumonitis in der Vorgeschichte, die eine Steroidtherapie erforderte, oder derzeit bestehende Pneumonitis. 10. Aktive Infektion, die eine systemische Behandlung erfordert. 11. Vorgeschichte oder aktuelle Belege für jegliche Erkrankung, Therapie oder Laborwerte außerhalb des Normbereichs, welche die Ergebnisse der Studie verzerren könnten, die Teilnahme des Probanden über die gesamte Studiendauer hinweg beeinträchtigen könnten oder dazu führen könnten, dass eine Studienteilnahme nach Einschätzung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Probanden ist. 12. Bekannte psychiatrische Störung oder Suchterkrankung, welche die Fähigkeit des Probanden, die Anforderungen der Studie zu befolgen, beeinträchtigt. 13. Schwangere oder stillende Frauen sowie Männer und Frauen mit Kinderwunsch während der vorgesehenen Studiendauer von Beginn der Pre-Screening- oder Screening-Visite bis zu 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. 14. Vorbehandlung mit einem anti-PD-1-, anti-PD-L1- oder anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit einem anderen Wirkstoff, der gegen einen stimulatorischen oder ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor (z. B. CTLA-4, OX-40, CD137) gerichtet ist. Probanden mit Melanom, die zuvor mit Ipilimumab behandelt wurden, werden nicht ausgeschlossen. 15. Bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) (HIV-1/2-Antikörper). Ein HIV-Test ist nicht erforderlich, sofern dies nicht von den lokalen Gesundheitsbehörden verlangt wird. 16. Bekannte aktive Hepatitis B (HBV) (z. B. HBsAg reaktiv) oder Hepatitis C (HCV) (z. B. [qualitative] Detektion von HCV RNA). Ein Test auf Hepatitis B und Hepatitis C ist nicht erforderlich, sofern dies nicht von den lokalen Gesundheitsbehörden verlangt wird. 17. Bekannte Vorgeschichte von aktiver Tuberkulose (TB; Bacillus tuberculosis). 18. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Therapiebeginn mit der Studienmedikation. Beispiele für Lebendimpfstoffe (die Liste deckt jedoch nicht sämtliche Lebendimpfstoffe ab) sind: Vakzine gegen Masern, Mumps, Röteln, Varizellen/Zoster (Windpocken), Gelbfieber, Tollwut, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) und Typhus. Bei saisonalen Influenza-Impfstoffen zur Injektion handelt es sich im Allgemeinen um Totimpfstoffe, die zulässig sind; allerdings handelt es sich bei intranasal applizierten Influenza-Impfstoffen (z. B. FluMist®) um attenuierte Lebendimpfstoffe, die nicht zulässig sind. 19. Transplantation eines soliden Organs zu irgendeinem Zeitpunkt oder vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		in den letzten fünf Jahren. (Probanden, die eine allogene hematopoetische Transplantation vor mehr als fünf Jahren hatten, können eingeschlossen werden, sofern keine Symptome einer Graft-versus-host-Reaktion vorliegen).
3b	Methoden der Rekrutierung	-
3c	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wird an 51 Prüfzentren in zwölf Ländern durchgeführt. Australien (3), Brasilien (1), Deutschland (2), Frankreich (1), Israel (1), Italien (1), Kanada (2), Neuseeland (1), Schweden (1), Südkorea (1), Vereinigtes Königreich (1), Vereinigte Staaten (36).
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In Phase I der Studie wurde ein modifiziertes 3 + 3-Design (Dosisfindung) und ein Design zur Dosisbestätigung gemäß eines Modified Toxicity Probability Interval (mTPI)-Verfahrens verwendet. Die initiale Dosis in Phase I betrug 2 mg/kg Pembrolizumab Q3W, was äquivalent zur klinischen Dosierung bei Erwachsenen ist. Auf Grundlage von Daten zur Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik und zur Sicherheit fand in Phase I keine Eskalation oder Deeskalation der Dosierung statt. Somit ergab sich eine RP2D von 2 mg/kg Pembrolizumab Q3W in Phase II der Studie. Die Studienmedikation soll an Tag 1 eines jeden Zyklus gegeben werden nachdem sämtliche an diesem Tag vorgesehenen Erhebungen/Probennahmen durchgeführt wurden. Die Studienmedikation kann aus administrativen Gründen auch bis zu drei Tage vor oder nach dem geplanten Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht werden. Pembrolizumab wird als 30-minütige i. v. Infusion Q3W verabreicht (die Intervalle zwischen den Behandlungszyklen können aufgrund von Toxizitäten verlängert werden; die Intervalle zwischen den Behandlungszyklen können aufgrund von PK-Ergebnissen auf Q2W verkürzt werden). Die Prüfzentren sollten alles unternehmen, um bei der Infusion eine Dauer von 30 Minuten so gut wie möglich einzuhalten. Im Hinblick auf die Variabilität von Infusionspumpen ist ein Fenster von - 5 Minuten und + 10 Minuten zulässig (d. h. die Infusionsdauer beträgt 30 Minuten: - 5 min/+ 10 min). Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression gemäß IWG-Kriterien 2007 untersucht durch den Prüfarzt, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, Schwangerschaft, Nicht-Einhaltung der Behandlungs-/Studienanforderungen, oder administrative Gründe.
5	Zielsetzung	Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Anti-Tumoraktivität von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit verschiedenen Tumortypen, einschließlich rrcHL.
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	Kohorte mit fortgeschrittenem Melanom, fortgeschrittenen rezidivierenden oder refraktären PD-L1-positiven soliden Tumoren oder anderen Lymphomen oder fortgeschrittenen rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Primäre Zielkriterien, Phase I</u> - Bestimmung der DLT bei maximal tolerierter Dosierung (MTD, maximum tolerated dose) oder maximal verabreichter Dosierung (MAD, maximum administered dose) von Pembrolizumab als Monotherapie-Gabe bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre über alle Indikationen hinweg gepoolt, einschließlich fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren oder anderen Lymphomen. <u>Kriterium für die Dosisselektion:</u> Die Auswahl einer sicheren und gut verträglichen Dosierung kann getroffen werden, wenn der beobachtete Anteil an Probanden mit DLT rund 25 % der MTD beträgt oder 25 % der MAD nicht übersteigt. <u>Primäre Zielkriterien, Phase I und II</u> - Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab basierend auf UE sowie klinischen Parametern und Laborwerten bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre über die Kohorten hinweg gepoolt. - Evaluierung der Antitumor-Aktivität von Pembrolizumab bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre innerhalb der jeweiligen Tumorentität, einschließlich dem fortgeschrittenen Melanom oder von PD-L1-positiven, refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren oder anderen Lymphomen oder fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden MSI-H soliden Tumoren basierend auf RECIST 1.1 gemäß Beurteilung des Prüfsentrums. <u>Sekundäre Zielkriterien, Phase I</u> - Charakterisierung des PK-Profiles von Pembrolizumab als Monotherapie-Gabe bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre über die Kohorten hinweg gepoolt. <u>Kriterium für die Dosisselektion:</u> Die Auswahl einer sicheren und gut verträglichen Dosierung kann getroffen werden, wenn die assoziierte area under the curve (AUC) im Bereich von 50-200 % der Exposition der R2PD für Erwachsene liegt. - Charakterisierung der Pharmakodynamik (d. h. Stimulation der IL-2-Antwort) von Pembrolizumab als Monotherapie-Gabe bei Kindern über alle Indikationen hinweg gepoolt, einschließlich fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren oder anderen Lymphomen. <u>Sekundäre Zielkriterien, Phase I und II</u> - Evaluierung der klinischen Aktivität von Pembrolizumab innerhalb jeder Tumorentität, einschließlich fortgeschrittenem Melanom oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		PD-L1-positiven refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren oder anderen Lymphomen, oder fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden MSI-H soliden Tumoren bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahren ermittelt durch Erhebung des Prüfbereichs: • Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR), Ansprechrate (disease control rate, DCR), progressionsfreies Überleben nach RECIST 1.1 • ORR, DOR, DCR und progressionsfreies Überleben nach irRECIST (modifizierte RECIST-Kriterien zur Beurteilung eines wiederholten Scans zur Bestätigung nach initialen Anzeichen einer progressiven Erkrankung unter fortdauernder Behandlung) • Gesamtüberleben • Bestimmung von mindestens fünf der folgenden Marker: NRAS, BRAF; MEK, KIT, PDGF, TP53, RB1 sowie BRCA1, Akt-Phosphorylierung, IL-17 sowie PD-L1 in Gewebeproben zu Studienbeginn und in verfügbaren Gewebeproben zum Zeitpunkt der Progression. • Bestimmung der Änderungen der Konzentration von Impfantikörpern sowie der Zahl der B-Gedächtnis- und T-Zellen. • Evaluierung des Zusammenhangs zwischen der PD-L1-Expression des Tumors zu Studienbeginn und den klinischen Wirksamkeitsendpunkten. rrcHL-Kohorte <u>Primäre Zielkriterien, Phase II</u> • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab basierend auf UE sowie klinischen Parametern und Laborwerten • Evaluierung der Antitumor-Aktivität von Pembrolizumab basierend auf der ORR gemäß der verblindeten, unabhängigen, zentralen radiologischen Beurteilung nach den Kriterien der IWG für das Ansprechen, basierend auf alle zwölf Wochen durchgeführten Erhebungen. <u>Sekundäre Zielkriterien, Phase I und II</u> • Evaluierung der Antitumor-Aktivität von Pembrolizumab gemäß IWG-Kriterien für das Ansprechen, basierend auf alle zwölf Wochen durchgeführten Erhebungen für die folgenden Endpunkte: • ORR, DOR und Progressionsfreies Überleben gemäß der Beurteilung des Prüfbereichs • ORR, DOR und Progressionsfreies Überleben gemäß der verblindeten unabhängigen, zentralen radiologischen Beurteilung • Gesamtüberleben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bestimmung von mindestens fünf der folgenden Marker: NRAS, BRAF; MEK, KIT, PDGF, TP53, RB1 sowie BRCA1, Akt-Phosphorylierung, IL-17 sowie PD-L1 in Gewebeproben zu Studienbeginn und in verfügbaren Gewebeproben zum Zeitpunkt der Progression. - Bestimmung der Änderungen der Konzentration von Impfantikörpern sowie der Zahl der B-Gedächtnis- und T-Zellen. - Bestimmung der PD-L1- sowie PD-L2-Expression und anderer Biomarker, um das Ausmaß der PD-L1-Expression in Gewebebiopsien vor Pembrolizumab-Gabe bei Probanden mit Ansprechen (Responders) und ohne Ansprechen (Non-Responders) auf Pembrolizumab zu vergleichen. <u>Explorative Zielkriterien</u> Bestimmung der ORR von Pembrolizumab durch verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung gemäß Lugano-Kriterien
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Wirksamkeit Für den Zweck der Interimsanalyse in der jeweiligen Kohorte werden in jede Tumorkohorte mindestens zehn Probanden mit mindestens einer Erhebung des Ansprechens nach Bestimmung des Ausgangswerts eingeschlossen. Falls weniger als 25 Probanden in einer bestimmten Indikation eingeschlossen worden sind, nachdem bei mindestens zehn Probanden mindestens eine Erhebung des Ansprechens nach Bestimmung des Ausgangswerts durchgeführt wurde, wird ein sequenzielles Monitoring-Verfahren angewandt (95), um gleichzeitig die Wirksamkeit und die Futilität zu evaluieren. Sobald das bestätigte und nichtbestätigte Ansprechen in einer Tumorindikation für mindestens zehn Probanden ausgewertet werden kann, werden nachfolgend Regeln für eine Pausierung der Rekrutierung und für zukünftige Evaluierungen basierend auf den Grenzen, die anhand des sequenziellen Monitoring-Verfahrens ermittelt wurden, angewandt. Die Rekrutierung kann bei einer Anzahl von 14 bis 19 Probanden pausiert werden, während Wirksamkeitsendpunkte nach Bestimmung des Ausgangswerts erhoben werden, um sicherzustellen, dass aufgrund einer raschen Rekrutierung nicht unnötig Probanden in einer Kohorte, bei der nachfolgend eine Futilität ermittelt wird, exponiert werden. Falls die benötigte Anzahl an Probanden nachfolgend ein bestätigtes oder unbestätigtes Ansprechen entwickeln würde, kann die Rekrutierung in dieser Indikation wieder fortgesetzt werden. Falls bei mindestens einem der ersten zehn Probanden mit einer Erhebung nach Bestimmung des Ausgangswertes ein bestätigtes oder unbestätigtes Ansprechen ermittelt wurde, wird mit der Rekrutierung nach definierten Regeln fortgefahren. In Abhängigkeit von der Rekrutierungsrate kann ein zusätzliches Monitoring entsprechend der Grenzen durchgeführt werden bis eine maximale Zahl von ungefähr 25 Teilnehmern innerhalb einer Indikation eingeschlossen wurde. Falls zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie die Wirksamkeitsgrenze für eine bestimmte Indikation überschritten wird, wird die Rekrutierung fortgeführt bis eine Anzahl von 25 Probanden erreicht ist, und nachfolgend mit der weiteren Studienplanung begonnen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		werden kann. Falls zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie die Futilitätsgrenze für jede der vier spezifizierten Kohorten oder die rrcHL-Kohorte überschritten wird, und in keiner der anderen Kohorten ein Ansprechen aufgetreten ist, kann die Rekrutierung insgesamt gestoppt werden. Die Rekrutierung für eine bestimmte Indikation wird gestoppt, falls bei den ersten zehn Probanden mit mindestens einer Erhebung nach Bestimmung des Ausgangswertes kein Ansprechen gesehen wird. Falls die Rekrutierung innerhalb einer Indikation so langsam erfolgt, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Rekrutierung innerhalb eines akzeptablen Zeitraums abgeschlossen werden kann, kann eine Indikation für die Rekrutierung geschlossen werden. Bei einer ungefähren Maximalzahl von 25 eingeschlossenen Probanden in jeder Indikation verfügt die Studie über eine Power von 84 %, um zu zeigen, dass die durch Pembrolizumab vermittelte ORR einen Wert von 10 % bei einem einseitigen alpha-Level von insgesamt 8 % übersteigt, falls die wahre ORR bei 35 % liegt. Die Nullhypothese von 10 % basiert auf der Annahme, dass die Population für jede Indikation aus Probanden besteht, die unheilbare solide Tumore aufweisen und auf mehrere Linien einer Standardtherapie nicht angesprochen haben. Die ORR für die begrenzte Zahl an Therapieoptionen, die für diese Patientenpopulationen zur Verfügung stehen, ist mit < 10 % generell niedrig. Als alternative ORR wird eine klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber den Standardtherapieoptionen innerhalb der jeweils untersuchten Indikation festgelegt. Die Power-Kalkulation basiert auf der binomialen SPRT-Funktion des gsDesign-Pakets und wird durchgeführt, indem für R eine Null-OR von 10 %, eine alternative ORR von 35 %, ein Typ-I-Fehler von 0,08 und ein Typ-II-Fehler von 0,2 angenommen wird: (binomialSPRT(p0=0.1,p1=0.35,alpha=0.08,beta=0.2,minn=10,maxn=25)) Als Minimalkriterium für Erfolg ist eine untere Grenze des adjustierten Konfidenzintervalls > 10 % definiert. Basierend auf der zugrundeliegenden wahren Rate, könnte dies eintreten, wenn mindestens sieben von 25 Probanden ein bestätigtes PR oder CR entwickeln. Da die maximale Fallzahl für jede Indikation (fortgeschrittenes Melanom, fünf Arten von PD-L1-positiven soliden Tumoren oder anderen Lymphomen, rrcHL oder MSI-H-soliden Tumoren) 25 Probanden umfasst (vorausgesetzt, es werden keine zusätzlichen Probanden für die optionale, explorative, objektive Evaluation benötigt), beträgt die maximale Fallzahl für die Bestimmung der primären Wirksamkeitsendpunkte 200 Probanden. Die Gesamtzahl der rekrutierten Probanden bei den PD-L1-positiven Probanden sowie Probanden mit fortgeschrittenem Melanom wird jedoch auf rund 114 Probanden geschätzt, vorausgesetzt, dass in drei Indikationen die komplette Anzahl von 25 Probanden rekrutiert werden, und dass die anderen drei Indikationen aufgrund von Futilität gestoppt werden, wenn im Schnitt 13 Probanden eingeschlossen wurden (13 x 3 = 39 Probanden). Eine Maximalzahl von 125 PD-L1-negativen Probanden mit soliden Tumoren oder anderen Lymphomen kann zusätzlich zu den Probanden rekrutiert werden, die für die Bestimmung der primären Wirksamkeitsendpunkte geplant sind. Die geschätzte Fallzahl für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																				
		zusätzlichen PD-L1-negativen Probanden wird auf 51 Probanden geschätzt, vorausgesetzt, dass in drei Indikationen die Rekrutierung von PD-L1-negativen Probanden getriggert wird, wovon in einer Indikation 25 Probanden und in zwei Indikation 13 Probanden eingeschlossen werden. Sicherheit In der Tabelle sind die Punktschätzer und 95 %-Konfidenzintervalle für den zugrundeliegenden prozentualen Anteil der Probanden mit immunvermittelten UE basierend auf verschiedenen hypothethischen Zahlen von Patienten mit immunvermittelten UE und Fallzahlen über die Indikationen hinweg dargestellt. <table><tr><th>Anzahl Probanden mit immunvermittelten UE von Grad 3 bis 5</th><th>Anzahl Probanden</th><th>Punktschätzer (%)</th><th>95 %-KI (%)</th></tr><tr><td>10</td><td>60</td><td>16,7</td><td>(8,2; 28,5)</td></tr><tr><td>15</td><td>60</td><td>25,0</td><td>(14,7; 37,8)</td></tr><tr><td>20</td><td>60</td><td>33,3</td><td>(21,6; 46,7)</td></tr><tr><td>10</td><td>87</td><td>11,5</td><td>(5,7; 20,1)</td></tr><tr><td>15</td><td>87</td><td>17,2</td><td>(10,0; 26,8)</td></tr><tr><td>20</td><td>87</td><td>23,0</td><td>(14,6; 33,2)</td></tr><tr><td>10</td><td>114</td><td>8,8</td><td>(4,3; 15,6)</td></tr><tr><td>15</td><td>114</td><td>13,2</td><td>(7,6; 20,8)</td></tr><tr><td>20</td><td>114</td><td>17,5</td><td>(11,1; 25,8)</td></tr><tr><td>10</td><td>165</td><td>6,1</td><td>(2,9; 10,9)</td></tr><tr><td>15</td><td>165</td><td>9,1</td><td>(5,2; 14,6)</td></tr><tr><td>20</td><td>165</td><td>12,1</td><td>(7,6; 18,1)</td></tr></table>	Anzahl Probanden mit immunvermittelten UE von Grad 3 bis 5	Anzahl Probanden	Punktschätzer (%)	95 %-KI (%)	10	60	16,7	(8,2; 28,5)	15	60	25,0	(14,7; 37,8)	20	60	33,3	(21,6; 46,7)	10	87	11,5	(5,7; 20,1)	15	87	17,2	(10,0; 26,8)	20	87	23,0	(14,6; 33,2)	10	114	8,8	(4,3; 15,6)	15	114	13,2	(7,6; 20,8)	20	114	17,5	(11,1; 25,8)	10	165	6,1	(2,9; 10,9)	15	165	9,1	(5,2; 14,6)	20	165	12,1	(7,6; 18,1)
Anzahl Probanden mit immunvermittelten UE von Grad 3 bis 5	Anzahl Probanden	Punktschätzer (%)	95 %-KI (%)																																																			
10	60	16,7	(8,2; 28,5)																																																			
15	60	25,0	(14,7; 37,8)																																																			
20	60	33,3	(21,6; 46,7)																																																			
10	87	11,5	(5,7; 20,1)																																																			
15	87	17,2	(10,0; 26,8)																																																			
20	87	23,0	(14,6; 33,2)																																																			
10	114	8,8	(4,3; 15,6)																																																			
15	114	13,2	(7,6; 20,8)																																																			
20	114	17,5	(11,1; 25,8)																																																			
10	165	6,1	(2,9; 10,9)																																																			
15	165	9,1	(5,2; 14,6)																																																			
20	165	12,1	(7,6; 18,1)																																																			
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Aufgrund des sequenziellen Designs und Monitorings der Studie können mehrere Interimsanalysen durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden von dem Studienteam geprüft. Für die Studie KEYNOTE 051 sind keine Datenschnitte gemäß Prüfplan präspezifiziert. Datenschnitte werden auf Basis des sequenziellen Designs und Monitorings durchgeführt. Bei Einschluss von zehn Patienten in einer der pädiatrischen Kohorten sollen Interimsanalysen durchgeführt werden. Der primäre ORR-Endpunkt wird für alle Interimsentscheidungen herangezogen, unabhängig davon, ob eine konfirmative Untersuchung vorliegt. Allerdings ist eine konfirmative Untersuchung für die finale Analyse der ORR-Rate erforderlich, nachdem 25 Probanden in die jeweilige Indikation (mit Ausnahme von Probanden der rrcHL-Kohorte) eingeschlossen wurden. Pro Tumorentität werden mindestens 10 Probanden eingeschlossen, inklusive derjenigen Probanden, die möglicherweise bereits in Phase I der Studie eingeschlossen waren. Ab dem Zeitpunkt zu dem für mindestens zehn Probanden eine Erhebung des Ansprechens nach Bestimmung des Ausgangswertes durchgeführt wurde, wird anhand des sequenziellen Monitoring-Verfahrens gleichzeitig die Wirksamkeit und Futilität basierend auf der Anzahl der Probanden mit einem bestätigten oder																																																				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		unbestätigtem Ansprechen entsprechend der festgelegten Regeln ermittelt. Wenn die Futilitätsgrenze für jede der spezifizierten Kohorten überschritten wird und in keiner der anderen Kohorten ein Ansprechen aufgetreten ist, wird die Rekrutierung in die Studie gestoppt.
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Die Behandlungszuteilung erfolgt zentral mittels Interactive Voice Response System/Integrated Web Response System (IVRS/IWRS). Die Probanden werden der Behandlung (Dosierung) in nicht-randomisierter Weise zugeteilt.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie: Sponsor, Prüfarzt und Proband sind nicht verblindet.
10	Analyseeinheit	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden	Als primäre Wirksamkeits- und Sicherheitspopulation wird die „All Subjects as Treated (ASaT)“-Population definiert, die alle zugeordneten Probanden umfasst, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhalten haben. Analysen der Wirksamkeit Die ASaT-Population wird für die Analysen der Wirksamkeit herangezogen. Für Probanden mit fortgeschrittenem Melanom, Probanden mit fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären PD-L1-positiven soliden Tumoren oder anderen Lymphomen sowie fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren, wird die primäre Hypothese anhand der Bestimmung der ORR gemäß RECIST 1.1 für jede Indikation einzeln geprüft. Für Probanden der rrCHL-Kohorte wird die primäre Hypothese, die ORR, anhand der IWG-Kriterien für das Ansprechen geprüft. Ein sequenzielles Monitoring-Verfahren wird ab dem Zeitpunkt zu dem mindestens zehn Probanden in jede Indikation (mit Ausnahme der MSI-H-Kohorte) eingeschlossen wurden angewendet. Die Typ-1-Fehlerrate für die multiplen Untersuchungen innerhalb einer Indikation wird kontrolliert, indem das Verfahren für die Testung des trunkierten sequenziellen Wahrscheinlichkeitsverhältnisses auf 0,08 (einseitig) festgelegt wird. Dieses Verfahren ist eine spezielle Form des exakten binomialen gruppensequenziellen Designs für eine einarmige Studie mit binärem Endpunkt. Für PD-L1-negative Probanden, die in einer oder mehreren Entitäten der soliden Tumore oder anderen Lymphome eingeschlossen werden können, werden die Wirksamkeitsendpunkte für die jeweilige Indikation und über die Indikationen hinweg zusammengefasst. Ergebnisse zur Wirksamkeit werden als statistisch signifikant betrachtet, nachdem die Strategie für die Kontrolle des Typ-I-Fehlers berücksichtigt wurde. Nominelle p-Werte können für andere Analysen der Wirksamkeit als Maß für die Stärke der Assoziation zwischen dem Endpunkt und dem Behandlungseffekt errechnet werden, weniger als formelle Testungen der Hypothese. Die durch den Prüfarzt bestimmte ORR wird für jede Tumorentität getrennt ausgewertet; Probanden ohne Daten für das Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. Für die Endpunkte DOR, Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden Kaplan-Meier (KM)-Kurven und die medianen Schätzwerte aus den KM-Kurven angegeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnehmer ohne Daten für die Bewertung der Wirksamkeit oder ohne Daten für das Überleben werden in den Analysen für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben an Tag 1 zensiert. Studienteilnehmer, die kein Ansprechen erreicht haben, werden von den DOR-Analysen ausgeschlossen. Analysen der Sicherheit Die ASaT-Population wird für die Analysen der Sicherheit herangezogen. Der primäre Zweck der Phase I ist es, die pädiatrische RP2D zu ermitteln, um die Sicherheit und Wirksamkeit in Phase II der Studie näher bestimmen zu können. <u>Phase I:</u> Die finale Anzahl der Probanden, die in Phase I eingeschlossen werden, richtet sich nach empirischen Beobachtungen zur Sicherheit (DLT). Die Fallzahl in der Phase der modifizierten 3 + 3-Dosiseskulation liegt gemäß der mTPI-Methode zwischen sechs und 18. Die gesamte Fallzahl in Phase I wird auf 12 bis 36 Probanden geschätzt. Der Mittelwert dieser Spanne (24) wird als Schätzer für die Fallzahl in Phase I für Zwecke der Operationalisierung verwendet. Am Ende der Phase der Studie für die Dosisbestätigung wird die Dosis-Wirkungs-Beziehung als prozentualer Anteil an Probanden mit mindestens einer DLT in der DLT-Evaluierungsphase (Q3W-Dosierung = 21 Tage, Q2W-Dosierung = 28 Tage) für jeden Dosierungsschritt, der für die Dosisbestätigung gewählt wird, mittels Bayesian-Pooling anhand Adjacent-Violators-Analyse nach Ji et al (96) basierend auf sämtlichen DLT-Daten der Studie bestimmt. Das Dosis-Wirkungs-Profil wird zusammen mit weiteren Daten zur Verträglichkeit und PK sowie Ergebnissen des IL-2-Assays herangezogen, um die RP2D zu ermitteln. <u>Phase I und II:</u> Die Zusammenfassungen zur Sicherheit werden über alle Indikationen hinweg gepoolt. UE und vordefinierte Grenzen von Änderungen in Laborparametern oder Vitalzeichen, welche nicht als Ereignis von Interesse präspezifiziert sind, werden mithilfe deskriptiver Statistik (Anzahl, prozentualer Anteil, Mittelwert, Standardabweichung etc.) zusammengefasst. Kontinuierliche Messwerte wie Änderungen vom Ausgangswert bei Laborwerten oder Vitalzeichen, welche nicht als Ereignis von Interesse präspezifiziert sind, werden mithilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst (Mittelwert, Standardabweichung etc.) – dies gilt für Ausgangswerte, unter der Therapie sowie Änderungen gegenüber dem Ausgangswert. Änderungen in Entwicklungsparametern (Tanner-Stadien und lineares Wachstum) werden mithilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Wachstumsgeschwindigkeit während der Studie wird mit der Wachstumsgeschwindigkeit zu Studienbeginn verglichen. Größe und Körpergewicht werden auch mithilfe von Größen- und Gewichts-z-Scores bestimmt. <u>Phase II (fortgeschrittenes Melanom, solide Tumore und andere Lymphome mit positiver PD-L1-Expression, Probanden der rrcHL-Kohorte sowie Probanden der Kohorte mit MSI-H soliden Tumoren):</u> Innerhalb jeder Indikation (mit Ausnahme der MSI-H-Kohorte) werden in der Studie mindestens zehn Probanden mit RP2D aufgenommen, inklusive derjenigen, die möglicherweise in Phase I der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeschlossen wurden. Für solide Tumore oder Lymphome müssen die ersten zehn Probanden in der Indikation PD-L1-positiv sein. Ab dem Zeitpunkt zu dem bei den ersten zehn Probanden mit RP2D mindestens eine Erhebung des Ansprechens nach Bestimmung des Ausgangswert durchgeführt wurde, und falls weniger als 15 Probanden in einer bestimmten Indikation eingeschlossen wurden, wird ein sequenzielles Monitoring-Verfahren verwendet, um gleichzeitig die Wirksamkeit und Futilität nach festgelegten Regeln basierend auf der Anzahl der Probanden mit bestätigtem oder unbestätigtem Ansprechen in dieser Indikation zu bestimmen. Mit Ausnahme der MSI-H-Kohorte werden vor der ersten Bestimmung der Wirksamkeit oder Futilität nicht mehr als zehn Probanden eingeschlossen, es sei denn, es wurde mindestens ein Ansprechen berichtet. Sobald mindestens zehn Probanden für ein bestätigtes oder unbestätigtes Ansprechen ausgewertet werden können, werden nachfolgend Regeln für die Pausierung der Rekrutierung und für weitere Untersuchungen angewendet, die auf den Grenzen basieren, welche anhand des sequenziellen Monitoring-Verfahrens ermittelt wurden. Es werden maximal rund 25 Probanden in jede Indikation eingeschlossen. Die maximale Fallzahl beträgt rund 175. Für die MSI-H-Kohorte wird eine Gesamtzahl von 25 Probanden mit MSI-H-positiven soliden Tumoren eingeschlossen, wovon mindestens sechs einen Tumor im ZNS, mit Ausnahme des Hirnstamms, haben. Mit 25 Probanden in jeder Indikation besitzt die Studie eine Power von 84 %, um zu zeigen, dass die durch Pembrolizumab vermittelte ORR 10 % bei einem einseitigen alpha-Level von insgesamt 8 % übersteigt, falls die wahre ORR innerhalb einer Indikation 35 % beträgt. Der zugrundeliegende Behandlungseffekt wird in jeder der untersuchten Indikationen als klinisch bedeutsam betrachtet. Unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden wahren Rate kann dies eintreten, wenn mindestens 7/25 Probanden ein Ansprechen entwickeln. <u>Multiplizität</u> Die Rate an falsch-positiven Ergebnissen für die Testung des primären Wirksamkeitsendpunkt in jeder Indikation wird mit 0,08 (einseitig) kontrolliert. Es sind keine weiteren Anpassungen für Multiplizität erforderlich, da jede Indikation unabhängig voneinander bewertet wird.
Resultate		
12	Patientenfluss	Siehe Abbildung 4-105 Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 10. Januar 2020 waren insgesamt 162 Patienten in die Studie eingeschlossen worden, 161 hatten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Vier Patienten (2,5 %) befinden sich noch in Behandlung mit der Studienmedikation und 157 (97,5 %) hatten die Behandlung abgebrochen (149 Patienten, 92,5 %) bzw. abgeschlossen (acht Patienten, 5,0 %). 51 (31,7 %) der Probanden nahmen weiterhin an der Studie teil.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 10. Januar 2020 waren 22 Patienten mit rrcHL eingeschlossen worden: 15 davon wurden in die Kohorte mit PD-L1-positiven soliden Tumoren und anderen Lymphomen rekrutiert, sieben wurden in die gesonderte rrcHL-Kohorte (nach Amendment 07) rekrutiert. Alle 22 Patienten mit rrcHL erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Vier Patienten (18,2 %) befinden sich noch in Behandlung mit der Studienmedikation, 18 (81,8 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen (15 Patienten, 68,2 %) bzw. abgeschlossen (drei Patienten, 13,6 %).
13	Aufnahme/Rekrutierung (oder: nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung)	Der erste Patient wurde am 23. März 2015 eingeschlossen. Die Studie läuft noch (letzter Datenschnitt: 10. Januar 2020). Die gesamte Studiendauer wird auf sieben Jahre geschätzt. Mit Amendment 08 (22-Aug-2018) wurde die Rekrutierung für die rezidivierenden oder refraktären soliden Tumore oder Lymphome gestoppt, da keine Signale für eine Wirksamkeit in den Zielkohorten gesehen wurden. Die Rekrutierung von jugendlichen Studienteilnehmern mit Melanom (im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren) und pädiatrischen Studienteilnehmern mit rrcHL (im Alter von 3 bis unter 18 Jahren) oder MSI-H soliden Tumoren (im Alter von sechs Monaten bis unter 18 Jahren) wurde unabhängig vom PD-L1-Status fortgeführt.
a: nach TREND 2004.		

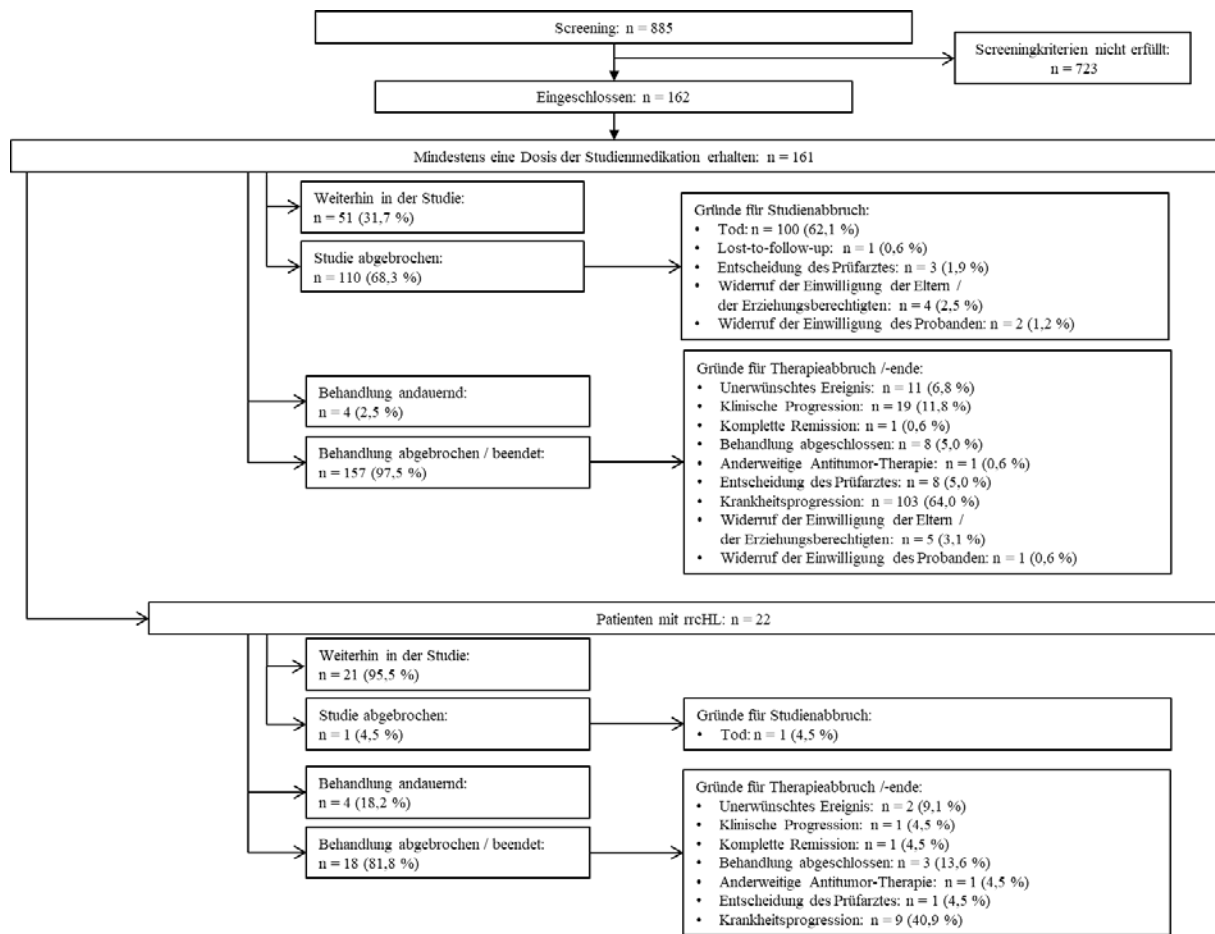


Abbildung 4-105: Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 051

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. Quellspezifische 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 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 204

Studie: KEYNOTE 204

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD). Studienbericht KEYNOTE 204 (P204V01MK3475): A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in	A

Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2020.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 204 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 204 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Die Auswertung wurde innerhalb 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. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: B-Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgte die Erfassung der B-Symptomatik durch den unverblindeten Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt B-Symptomatik wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Patienten in der ASaT-Population haben die Behandlung erhalten, zu welcher sie

randomisiert wurden, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann.. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 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 B-Symptomatik als niedrig bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgte die Analyse des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) durch den unverblindeten Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 204 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Rate an SZT als Folgetherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgte die Auswertung der Rate an SZT als Folgetherapie durch den unverblindeten Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 204 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt Rate an SZT als Folgetherapie wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rate an SZT als Folgetherapie als niedrig bewertet.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates und Komplette Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß objektiven IWG Kriterien 2007. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß objektiven IWG-Kriterien 2007. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Objektive Ansprechrates und Komplette Remission verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Objektive Ansprechrates und Komplette Remission als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß objektiven IWG Kriterien 2007. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 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:

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

Begründung für die Einstufung:

Der ergänzende Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde innerhalb der ITT Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß objektiven IWG Kriterien 2007. Die Endpunkterheber waren somit für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben verblindet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Progressionsfreies Überleben als niedrig bewertet.

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 ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

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.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgte die Auswertung der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) durch den unverblindeten Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Patienten in der ASaT-Population haben die Behandlung erhalten, zu welcher sie randomisiert wurden, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 204 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. Das Verzerrungspotenzial für Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 051

Studie: **KEYNOTE 051**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD). Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V02MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma 2020.	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:

Die Studie KEYNOTE 051 ist eine nicht-randomisierte Phase-I- und Phase-II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben 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 ☒ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 051 auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine nicht randomisierte, offene Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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

Siehe separates Dokument.