

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 B

*Erstlinienbehandlung des metastasierenden
Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR bei
Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	12
Abkürzungsverzeichnis.....	29
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	32
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	33
4.2 Methodik.....	45
4.2.1 Fragestellung.....	45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	48
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	58
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	58
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	59
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	72
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	84
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	84
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	86
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	88
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	89
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	104
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	104

4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	105
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	108
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	113
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	221
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen - RCT.....	264
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	345
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	350
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	365
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	384
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	385
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	385
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	385
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	385
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	386
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	386
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	388
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	388
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	388
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	389
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	389
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	390
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	390
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	391
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	391
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	392
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	392
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	392
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	393
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	393
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	394
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	394
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	394
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	394
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	396
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	401
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	401
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	401
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	402

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	402
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	402
4.6 Referenzliste.....	403
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	412
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	416
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	418
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	419
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	476
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	491
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	509

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1 Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	50
Tabelle 4-2: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	59
Tabelle 4-3: Überblick zu den Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-CR29	64
Tabelle 4-4: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	74
Tabelle 4-5: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0	80
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmens, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-13: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-15: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 177.....	102
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	108
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben adjustiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	113
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-26: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 177	117
Tabelle 4-27: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 177.....	117
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	119
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-33: Auswertung der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-34: Auswertung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-35: Auswertung der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-36: Auswertung der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-37: Auswertung der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167

Tabelle 4-38: Auswertung der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-39: Auswertung der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-40: Auswertung der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-41: Auswertung der Symptomskala Häufiger Harndrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-42: Auswertung der Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-43: Auswertung der Symptomskala Häufiger Stuhlgang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-44: Auswertung der Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-45: Auswertung der Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-46: Auswertung der Symptomskala Bauchschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-47: Auswertung der Symptomskala Schmerzen im Analbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-48: Auswertung der Symptomskala Blähungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-49: Auswertung der Symptomskala Trockener Mund zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-50: Auswertung der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-51: Auswertung der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195

Tabelle 4-52: Auswertung der Symptomskala Darmgasentweichungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-53: Auswertung der Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-54: Auswertung der Symptomskala Wunde Hautstellen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-55: Auswertung der Symptomskala Peinlichkeitsempfinden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-56: Auswertung der Symptomskala Probleme bei der Stomapflege zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-57: Auswertung der Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-58: Auswertung der Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-59: Auswertung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-60: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte	214
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	221
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-70: Auswertung des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Tabelle 4-71: Auswertung der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-72: Auswertung der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-73: Auswertung der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-74: Auswertung der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-75: Auswertung der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-76: Auswertung der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-77: Auswertung der Funktionsskala Sorge um die Gesundheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-78: Auswertung der Funktionsskala Sorge um das Gewicht zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-79: Auswertung der Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-80: Auswertung der Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	264
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	273
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	274
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	303
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	305
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	339
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	341
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	343
Tabelle 4-94: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	347
Tabelle 4-95: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	350
Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	353
Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	354
Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS; Zeit bis zur ersten Verschlechterung).....	354
Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29; Zeit bis zur ersten Verschlechterung).....	356
Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	357
Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	358

Tabelle 4-102: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	361
Tabelle 4-103: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)	362
Tabelle 4-104: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	364
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Blähungen des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	366
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Trockener Mund des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	367
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	368
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Darmgasentweichungen des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	369
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 Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	370
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	371
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	372
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Endokrine Erkrankungen“, „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	373
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die PT „Verstopfung“ und „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), den PT „Hypokaliämie“	

(SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) und den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	375
Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für die SOC „Endokrine Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	378
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“), den PT „Verstopfung“ und „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) und den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	380
Tabelle 4-116: 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	382
Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	386
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	386
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	387
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	387
Tabelle 4-121: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	387
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	389
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	390
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	390
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	391
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	393
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	393
Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	401
Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 177	477
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 177	492

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	79
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Abbildung 4-3 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 177.....	111
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in der Studie KEYNOTE 177	115
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 177.....	116
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	126
Abbildung 4-7: 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 177.....	127
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177	127
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177	128
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	128
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	129
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	129
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177	130
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Häufiger Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	131

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	131
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Häufiger Stuhlgang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	132
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	132
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	133
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Bauchschmerzen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	133
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen im Analbereich des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	134
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Blähungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	134
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Trockener Mund des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	135
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	135
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	136
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Darmgasentweichungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	136
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	137
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Wunde Hautstellen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	137
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Peinlichkeitsempfinden des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	138

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Probleme bei der Stomapflege des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	138
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	139
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	139
Abbildung 4-32: 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 177.....	140
Abbildung 4-33: 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 177.....	140
Abbildung 4-34: 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 177	143
Abbildung 4-35: 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 177	144
Abbildung 4-36: 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 177.....	144
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	145
Abbildung 4-38: 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 177	145
Abbildung 4-39: 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 177	146
Abbildung 4-40: 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 177	146
Abbildung 4-41: 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 177.....	147
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Häufiger Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	147

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	148
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Häufiger Stuhlgang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	148
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	149
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	149
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Bauchschmerzen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	150
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schmerzen im Analbereich des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	150
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Blähungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	151
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Trockener Mund des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	151
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	152
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	152
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Darmgasentweichungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	153
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	153
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Wunde Hautstellen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	154
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Peinlichkeitsempfinden des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	154

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Probleme bei der Stomapflege des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	155
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	155
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	156
Abbildung 4-60 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 177.....	156
Abbildung 4-61: 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 177.....	157
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	158
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	159
Abbildung 4-64: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	161
Abbildung 4-65: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	163
Abbildung 4-66: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	165
Abbildung 4-67: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	167
Abbildung 4-68: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	169
Abbildung 4-69: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	171
Abbildung 4-70: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	173

Abbildung 4-71: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	175
Abbildung 4-72: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Häufiger Harndrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Abbildung 4-73: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Abbildung 4-74: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Häufiger Stuhlgang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Abbildung 4-75: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Abbildung 4-76: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Abbildung 4-77: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Bauchschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Abbildung 4-78: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen im Analbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Abbildung 4-79: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Blähungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Abbildung 4-80: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Trockener Mund zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Abbildung 4-81: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195

Abbildung 4-82: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Abbildung 4-83: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Darmgasentweichungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Abbildung 4-84: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Abbildung 4-85: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Wunde Hautstellen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Abbildung 4-86: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Peinlichkeitsempfinden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Abbildung 4-87: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Probleme bei der Stomapflege zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Abbildung 4-88: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Abbildung 4-89: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Abbildung 4-90: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	213
Abbildung 4-91: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 177.....	218
Abbildung 4-92: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 in der Studie KEYNOTE 177.....	219
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177	225

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	226
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	226
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	227
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	227
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177.....	228
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	228
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Sorge um die Gesundheit des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	229
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Sorge um das Gewicht des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	229
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	230
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	230
Abbildung 4-104: 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 177	232
Abbildung 4-105: 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 177	233
Abbildung 4-106: 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 177	233
Abbildung 4-107: 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 177	234

Abbildung 4-108: 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 177	234
Abbildung 4-109: 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 177	235
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	235
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Sorge um die Gesundheit des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	236
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Sorge um das Gewicht des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	236
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	237
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177.....	237
Abbildung 4-115: 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 177	239
Abbildung 4-116: 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 177	239
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177	240
Abbildung 4-118: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	242
Abbildung 4-119: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	244
Abbildung 4-120: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	246
Abbildung 4-121: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	248

Abbildung 4-122: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	250
Abbildung 4-123: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	252
Abbildung 4-124: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Abbildung 4-125: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sorge um die Gesundheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Abbildung 4-126: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sorge um das Gewicht zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Abbildung 4-127: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Abbildung 4-128: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in der Studie KEYNOTE 177	268
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 177.....	269
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) in der Studie KEYNOTE 177	270
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 177	271
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie KEYNOTE 177	271
Abbildung 4-134: 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 177.....	279
Abbildung 4-135: 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 177	280

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177..	281
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypothyreose“ (SOC „Endokrine Erkrankungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	281
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	282
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	283
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Diarrhoe“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	283
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Dyspepsie“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	284
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Haemorrhoiden“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	284
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	285
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Stomatitis“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	285
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erbrechen“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	286
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	287
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Asthenie“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	287
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erschöpfung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	288
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Schleimhautentzündung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	288

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	289
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	290
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	290
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	291
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	291
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	292
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	292
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	293
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Appetit vermindert“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	294
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypokaliaemie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	294
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	295
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	296
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Dysgeusie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	296
Abbildung 4-163: 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 177	297

Abbildung 4-164: 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 177	297
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Proteinurie“ (SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	298
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	299
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Epistaxis“ (SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	299
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alopezie“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	300
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	301
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Juckreiz“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	301
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177..	302
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177.....	304
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	304
Abbildung 4-174: 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 177.....	309
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutropenie“ (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 177	309
Abbildung 4-176: 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 177.....	310
Abbildung 4-177: 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 177	311

Abbildung 4-178: 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 177	312
Abbildung 4-179: 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 177	312
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Diarrhoe“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	313
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Dyspepsie“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	313
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Haemorrhoiden“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	314
Abbildung 4-183: 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 177	314
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Stomatitis“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	315
Abbildung 4-185: 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 177	315
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	316
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erschöpfung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	317
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Schleimhautentzündung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	317
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	318
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	319

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	319
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	320
Abbildung 4-193: 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 177	320
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	321
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	322
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Appetit vermindert“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	322
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	323
Abbildung 4-198: 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 177	324
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Dysgeusie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	324
Abbildung 4-200: 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 177	325
Abbildung 4-201: 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) in der Studie KEYNOTE 177	325
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	326
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Epistaxis“ (SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	327

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alopezie“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	328
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	328
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Juckreiz“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	329
Abbildung 4-207: 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 177	331
Abbildung 4-208: 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 177	332
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	333
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Diarrhoe“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	333
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	334
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erschöpfung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	335
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	336
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	337
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	337
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypokaliaemie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177	338
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 177	344

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 177	344
Abbildung 4-219: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 177	
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials.....	490

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AMIS/AMice	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASaT	All-Subjects-as-Treated
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee)
BRAF	V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
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)EORTC QLQ-CR29	(Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29
(e)EQ-5D	(Electronic) EuroQoL-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
(d)FDR	(Double) False Discovery Rate
FOLFIRI	Folinsäure + 5-FU + Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IPCW	Inverse-Probability-of-Censoring Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
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.d.	Not Done (nicht durchgeführt)
n.p.	Not Performed (nicht durchgeführt)
n.s.	Nicht signifikant
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PsycINFO	Psychological Information Database Medical, Psychiatry, Mental Health Disorders
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QoL	Quality Of Life (Lebensqualität)
RAF	Rat Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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 Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in der Erstlinie.

In der vorliegenden Nutzenbewertung beruht die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie beim metastasierenden Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie auf der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie KEYNOTE 177. Dieses Vorgehen ist als methodisch sachgerecht anzusehen, denn:

- Die Zulassung wurde für alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 erteilt.
- In dieser Multikomparatorstudie wurde Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber der vom G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 bestimmten zVT FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie geprüft.

Die zVT gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-095 stellt den etablierten, langjährigen Standard für alle Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR dar. Das Multikomparatorendesign der Studie KEYNOTE 177 entspricht dem Versorgungsalltag in besonderer Weise:

- Patienten in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung werden mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, da aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen (1).
- Die Leitlinien empfehlen, dass allen Patienten eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten werden soll (1, 2).
- Studien im adjuvanten Bereich (Stadium II) haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) nicht wirksam ist (1).

Die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie stellt eine relevante, neue Therapiechance für alle Patienten im Anwendungsgebiet dar. Bisher konnte für

das vorliegende Anwendungsgebiet keine Substanz eine Überlegenheit gegenüber diesem Standard FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab zeigen.

Zusammenfassend erscheint eine formale Abgrenzung einerseits für Patienten, die für eine intensive Therapie infrage kommen, von andererseits jenen, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen (3, 4) – zumindest für Patienten mit MSI-H bzw. dMMR – vor dem Hintergrund der oben genannten Argumente nicht sinnvoll.

Hinsichtlich der zVT folgt die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 und wählt 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX), 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI), FOLFOX + Cetuximab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp), FOLFIRI + Cetuximab (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp), FOLFOX + Bevacizumab oder FOLFIRI + Bevacizumab für die unter Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 B).

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT wird auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie KEYNOTE 177 (Randomized Controlled Trial, RCT) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Die zVT in der Multikomparatorstudie KEYNOTE 177 wurde wie folgt umgesetzt: Patienten im Kontrollarm konnten eine der vom G-BA genannten Therapien erhalten: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab. Nachfolgend werden diese Behandlungsoptionen unter dem Begriff Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab zusammengefasst. Der Prüfarzt musste sich hierbei vor Randomisierung entscheiden, welche Intervention der Patient im Falle der Zuordnung zum Kontrollarm erhält.

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

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche 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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS bzw. AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die

zulassungsbegründende Studie KEYNOTE 177 identifiziert werden. Diese dient 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-A gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle 3 Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (5)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	• FOLFOX oder • FOLFIRI oder • FOLFOX in Kombination mit Cetuximab (oder Panitumumab) (nur für RAS-Wildtyp) oder • FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab (oder Panitumumab) (nur für RAS-Wildtyp) oder • FOLFOX in Kombination mit Bevacizumab oder • FOLFIRI in Kombination mit Bevacizumab	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

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

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden 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 Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse inkl. Schlussfolgerung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 177 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 177 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie.

Die Studie KEYNOTE 177 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population. Die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens durch Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab war ein primäres Studienziel und wurde durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) bewertet. Darüber hinaus wurde das Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungssarmen im Rahmen des primären Studienziels verglichen. Da im Rahmen der Zulassung keine Einschränkungen hinsichtlich der

Studienpopulation der Studie KEYNOTE 177 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab im Kontrollarm vollständig abgebildet wird, kann die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Neben dem Gesamtüberleben und dem Progressionsfreiem Überleben als primäre Endpunkte der Studie stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie. Der zulassungsbegründende Datenschnitt vom 19. Februar 2020 wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Weitere Informationen finden sich unter Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

Tabelle 4-B: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 177

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Mortalität								
Gesamtüberleben	153 ⁱ	56 (36,6)	Nicht erreicht [-; -]	154 ⁱ	69 (44,8)	34,8 [26,3; -]	0,77 [0,54; 1,09]	0,140
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod								
Onkologische Folgetherapie oder Tod	153 ⁱ	77 (50,3)	31,6 [13,7; -]	154 ⁱ	132 (85,7)	9,0 [7,0; 10,8]	0,41 [0,31; 0,55]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	141 ^j	85 (60,3)	2,1 [1,4; 3,0]	131 ^j	97 (74,0)	1,4 [0,7; 1,6]	0,62 [0,46; 0,83]	0,001
Übelkeit und Erbrechen	141 ^j	50 (35,5)	Nicht erreicht [10,2; -]	131 ^j	82 (62,6)	2,1 [1,4; 3,8]	0,37 [0,26; 0,54]	< 0,001
Schmerzen	141 ^j	60 (42,6)	10,3 [4,2; -]	131 ^j	66 (50,4)	3,3 [2,1; 8,1]	0,68 [0,48; 0,97]	0,032
Atemnot	141 ^j	53 (37,6)	11,0 [8,3; -]	131 ^j	59 (45,0)	6,2 [3,7; -]	0,65 [0,45; 0,94]	0,024
Schlaflosigkeit	141 ^j	56 (39,7)	10,4 [6,2; -]	131 ^j	47 (35,9)	10,3 [5,4; -]	1,01 [0,69; 1,50]	0,943
Appetitverlust	141 ^j	50 (35,5)	10,8 [8,5; -]	131 ^j	66 (50,4)	3,9 [2,0; 7,1]	0,49 [0,34; 0,71]	< 0,001
Verstopfung	141 ^j	31 (22,0)	11,1 [-; -]	131 ^j	49 (37,4)	10,2 [5,1; -]	0,46 [0,29; 0,73]	< 0,001
Diarrhoe	141 ^j	56 (39,7)	10,4 [8,3; -]	131 ^j	72 (55,0)	2,7 [1,6; 5,3]	0,52 [0,36; 0,74]	< 0,001

	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
Studie: KEYNOTE 177 ^a								
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]		Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-CR29 Symptomskalen								
Häufiger Harndrang	139 ^j	63 (45,3)	8,3 [4,2; -]	132 ^j	65 (49,2)	3,9 [2,2; 10,6]	0,77 [0,55; 1,10]	0,150
Blut und Schleim im Stuhl	139 ^j	26 (18,7)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	36 (27,3)	Nicht erreicht [9,0; -]	0,56 [0,33; 0,93]	0,024
Häufiger Stuhlgang	139 ^j	62 (44,6)	8,5 [6,6; -]	132 ^j	76 (57,6)	3,2 [2,4; 5,6]	0,59 [0,42; 0,82]	0,002
Unkontrollierbarer Harndrang	139 ^j	24 (17,3)	Nicht erreicht [10,8; -]	132 ^j	22 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,48; 1,55]	0,619
Schmerzen beim Wasserlassen	139 ^j	19 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	20 (15,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,42; 1,50]	0,482
Bauchschmerzen	139 ^j	45 (32,4)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	55 (41,7)	6,5 [4,8; 10,6]	0,67 [0,45; 0,99]	0,045
Schmerzen im Analbereich	139 ^j	33 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	61 (46,2)	5,1 [3,0; 9,9]	0,41 [0,27; 0,63]	< 0,001
Blähungen	139 ^j	46 (33,1)	Nicht erreicht [10,4; -]	132 ^j	46 (34,8)	10,6 [5,3; -]	0,85 [0,56; 1,29]	0,447
Trockener Mund	139 ^j	66 (47,5)	8,2 [4,2; -]	132 ^j	78 (59,1)	2,5 [1,4; 3,7]	0,61 [0,44; 0,85]	0,003
Haarausfall	139 ^j	32 (23,0)	Nicht erreicht [10,6; -]	132 ^j	86 (65,2)	2,3 [1,9; 2,8]	0,22 [0,15; 0,34]	< 0,001
Geschmacksstörungen	139 ^j	40 (28,8)	Nicht erreicht [10,6; -]	132 ^j	88 (66,7)	1,9 [1,5; 2,5]	0,28 [0,19; 0,41]	< 0,001
Darmgasentweichungen	139 ^j	56 (40,3)	9,2 [6,1; -]	132 ^j	57 (43,2)	8,4 [3,3; -]	0,79 [0,55; 1,15]	0,219
Unkontrollierbarer Stuhldrang	139 ^j	28 (20,1)	10,8 [10,7; -]	132 ^j	31 (23,5)	Nicht erreicht [9,9; -]	0,75 [0,45; 1,25]	0,272
Wunde Hautstellen	139 ^j	42 (30,2)	Nicht erreicht [10,3; -]	132 ^j	65 (49,2)	3,7 [2,8; 6,5]	0,41 [0,28; 0,61]	< 0,001
Peinlichkeitsempfinden	139 ^j	33 (23,7)	Nicht erreicht [10,8; -]	132 ^j	37 (28,0)	Nicht erreicht [8,7; -]	0,74 [0,46; 1,19]	0,217
Probleme bei der Stomapflege	24 ^j	7 (29,2)	Nicht erreicht [6,2; -]	21 ^j	4 (19,0)	Nicht erreicht [6,0; -]	1,38 [0,40; 4,73]	0,606
Sexuelle Beschwerden Mann	64 ^j	24 (37,5)	Nicht erreicht [6,2; -]	68 ^j	22 (32,4)	Nicht erreicht [8,5; -]	1,00 [0,56; 1,78]	0,995
Sexuelle Beschwerden Frau	67 ^j	9 (13,4)	Nicht erreicht [10,6; -]	59 ^j	8 (13,6)	Nicht erreicht [10,3; -]	0,71 [0,26; 1,92]	0,502
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	142 ^j	61 (43,0)	8,3 [3,1; -]	133 ^j	75 (56,4)	2,9 [2,1; 4,4]	0,63 [0,45; 0,88]	0,007
EQ-5D VAS (10 Punkte)	142 ^j	54 (38,0)	Nicht erreicht [6,6; -]	133 ^j	71 (53,4)	3,6 [2,6; 6,2]	0,59 [0,42; 0,85]	0,004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	141 ^j	64 (45,4)	8,5 [4,2; -]	131 ^j	79 (60,3)	2,9 [1,8; 4,2]	0,56 [0,40; 0,78]	< 0,001
Körperliche Funktion	141 ^j	51 (36,2)	Nicht erreicht [8,5; -]	131 ^j	75 (57,3)	3,3 [1,9; 4,8]	0,51 [0,35; 0,73]	< 0,001
Rollenfunktion	141 ^j	72 (51,1)	6,6 [2,8; 10,6]	131 ^j	87 (66,4)	1,9 [1,4; 2,8]	0,54 [0,39; 0,74]	< 0,001
Emotionale Funktion	141 ^j	39 (27,7)	10,8 [10,8; -]	131 ^j	38 (29,0)	10,6 [8,7; 11,3]	0,83 [0,53; 1,31]	0,423
Kognitive Funktion	141 ^j	60 (42,6)	8,3 [4,4; -]	131 ^j	59 (45,0)	6,0 [3,0; 10,6]	0,77 [0,54; 1,11]	0,164
Soziale Funktion	141 ^j	59 (41,8)	10,6 [6,6; -]	131 ^j	74 (56,5)	2,5 [1,5; 5,5]	0,53 [0,37; 0,74]	< 0,001

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f,g} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g,h}
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-CR29 Funktionsskalen								
Körperbild	139 ^j	72 (51,8)	6,2 [2,2; 8,3]	132 ^j	78 (59,1)	2,8 [1,6; 3,7]	0,69 [0,50; 0,95]	0,022
Sorge um die Gesundheit	139 ^j	42 (30,2)	Nicht erreicht [-; -]	132 ^j	36 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,64; 1,56]	0,998
Sorge um das Gewicht	139 ^j	52 (37,4)	10,6 [8,5; 11,3]	132 ^j	50 (37,9)	8,5 [4,6; -]	0,77 [0,52; 1,14]	0,195
Sexuelles Interesse Mann	65 ^j	24 (36,9)	Nicht erreicht [6,2; -]	68 ^j	26 (38,2)	Nicht erreicht [3,0; -]	0,80 [0,46; 1,40]	0,443
Sexuelles Interesse Frau	72 ^j	6 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	63 ^j	13 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,14; 1,00]	0,049
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Unerwünschte Ereignisse	153 ^k	149 (97,4)	1,1 [0,4; 2,0]	143 ^k	142 (99,3)	0,3 [0,3; 0,4]	0,51 [0,40; 0,64]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	153 ^k	62 (40,5)	107,1 [60,7; -]	143 ^k	75 (52,4)	35,0 [16,1; 89,6]	0,61 [0,43; 0,85]	0,004
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	153 ^k	144 (94,1)	1,4 [0,7; 2,3]	143 ^k	140 (97,9)	0,3 [0,3; 0,6]	0,53 [0,41; 0,67]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	153 ^k	86 (56,2)	47,1 [27,3; 61,4]	143 ^k	111 (77,6)	9,0 [6,4; 11,3]	0,41 [0,31; 0,55]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	153 ^k	21 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	143 ^k	17 (11,9)	Nicht erreicht [119,7; -]	0,88 [0,46; 1,70]	0,710
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode. d: Für die Wirksamkeitseindpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitseindpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen. e: Für die Wirksamkeitseindpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet). f: Für die Wirksamkeitseindpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (für Bindungen wird die Efron's Methode verwendet). g: Für die Sicherheitseindpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate. h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme). i: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat j: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set; Patienten mit Wert zu Baseline k: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall								

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit

MSI-H oder dMMR in der Erstlinie in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer, nicht signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,54; 1,09]; $p = 0,140$) zugunsten von Pembrolizumab. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab um 23 %. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 68,0 % im Interventionsarm und 59,8 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 31,6 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab erhalten haben, bei 9,0 Monaten.

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]: 0,62 [0,46; 0,83]; $p = 0,001$), Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,26; 0,54]; $p < 0,001$), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,48; 0,97]; $p = 0,032$), Atemnot (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,94]; $p = 0,024$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,34; 0,71]; $p < 0,001$), Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,73]; $p < 0,001$) sowie Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74]; $p = 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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-Colorectal Cancer 29 (EORTC QLQ-CR29) in den Symptomskalen Blut und Schleim im Stuhl (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,33; 0,93]; $p = 0,024$), Häufiger Stuhlgang (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,42; 0,82]; $p = 0,002$), Bauchschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,45; 0,99]; $p = 0,045$), Schmerzen im Analbereich (HR [95 %-KI]: 0,41

[0,27; 0,63]; $p < 0,001$), Trockener Mund (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85]; $p = 0,003$), Haarausfall (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,15; 0,34]; $p < 0,001$), Geschmacksstörungen (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,19; 0,41]; $p < 0,001$) sowie Wunde Hautstellen (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,28; 0,61]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Die übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-CR29 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) sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; $p = 0,007$) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,42; 0,85]; $p = 0,004$) 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.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich, dass durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie von einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT ausgegangen werden kann. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod konnte verdreifacht werden im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab. Darüber zeigt sich eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Hinauszögerung der Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes. 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (anhand der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 und für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben 2, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt und zeigen ebenfalls Ergebnisse zugunsten von Pembrolizumab. Diese Analysen bestätigen die klinische Relevanz des Nutzens von Pembrolizumab.

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]: 0,56 [0,40; 0,78]; $p < 0,001$) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,35; 0,73]; $p < 0,001$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,39; 0,74]; $p < 0,001$) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In den Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den EORTC QLQ-CR29 zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Funktionsskala Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,50; 0,95]; $p = 0,022$) und in der Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,14; 1,00]; $p = 0,049$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In den Funktionsskalen Sorge um die Gesundheit, Sorge um das Gewicht sowie Sexuelles Interesse Mann zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede 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.

Die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt eine bisher nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, da der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufrechterhalten der Rollenfunktion und der sozialen Kontakte einen Erfolg für den Patienten darstellen. Darüber hinaus sind das Aufhalten der Verschlechterung bzw. das Hinauszögern von bspw. körperlichen Funktionsstörungen für den Patienten direkt wahrnehmbar und tragen somit ebenfalls zum Wohlbefinden des Patienten bei. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.

Nebenwirkungen

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,40; 0,64]; $p < 0,001$), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,85]; $p = 0,004$), Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 1-2) (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,41; 0,67]; $p < 0,001$) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Gesamtschau ergibt sich ein klarer Vorteil von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bezüglich

der Nebenwirkungen. Dies lässt sich zusätzlich auch anhand der medianen Zeit bis zum Ereignis festmachen. Es zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, dass die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm mehr als dreimal so lang ist, für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) sogar mehr als fünfmal so lang. Darüber hinaus sind die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) 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. Für die vorliegende Nutzenbewertung zum metastasierenden Kolorektalkarzinom ist zudem hervorzuheben, dass gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab deutlich später auftreten.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 177 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 die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.

Fazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 177 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie.

Neben den numerischen Ergebnissen zugunsten von Pembrolizumab im Gesamtüberleben, können statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab hinsichtlich der Morbidität, der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen festgestellt werden. Für die Morbidität ist eine deutliche Hinauszögerung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands zu erkennen. Darüber hinaus konnte eine deutliche Verzögerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod erreicht werden, was für die Patienten einen großen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen bedeutet. Auch für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann die Zeit bis zur Verschlechterung deutlich hinausgezögert werden. Die gute Verträglichkeit lässt sich insbesondere an den statistisch signifikanten Ergebnissen in den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zugunsten von Pembrolizumab festmachen. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch nochmal bei Betrachtung

der medianen Zeit bis zum Ereignis. Auch hier zeigt sich eine deutliche Verlängerung im Interventionsarm.

Mit Pembrolizumab als Monotherapie ist eine im Vergleich zur zVT wirksame und im Anwendungsgebiet sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz (Abs.) 7 Satz 1 VerfO des G-BA.

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 als Monotherapie im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet B handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen.

Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen, die als Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (5).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 die zVT zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen wie folgt fest (3):

„Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit des all-RAS Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors sowie in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität unter Auswahl von

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX),
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI),
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp),
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp),
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab,
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab.“

In der vorliegenden Nutzenbewertung beruht die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie beim metastasierenden Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie auf der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie KEYNOTE 177. Dieses Vorgehen ist als methodisch sachgerecht anzusehen, denn:

- Die Zulassung wurde für alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 erteilt.
- In dieser Multikomparatorstudie wurde Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber der vom G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 bestimmten zVT FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie geprüft.

Die zVT gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-095 stellt den etablierten, langjährigen Standard für alle Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR dar. Das

Multikomparatorrendesign der Studie KEYNOTE 177 entspricht dem Versorgungsalltag in besonderer Weise:

- Patienten in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung werden mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, da aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen (1).
- Die Leitlinien empfehlen, dass allen Patienten eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten werden soll (1, 2).
- Studien im adjuvanten Bereich (Stadium II) haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit 5-FU bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität nicht wirksam ist (1).

Die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie stellt eine relevante, neue Therapiechance für alle Patienten im Anwendungsgebiet dar. Bisher konnte für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Substanz eine Überlegenheit gegenüber diesem Standard FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab zeigen.

Zusammenfassend erscheint eine formale Abgrenzung einerseits für Patienten, die für eine intensive Therapie infrage kommen, von andererseits jenen, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen (3, 4) – zumindest für Patienten mit MSI-H bzw. dMMR – vor dem Hintergrund der oben genannten Argumente nicht sinnvoll.

Hinsichtlich der zVT folgt MSD der Entscheidung des G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 und wählt FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX + Cetuximab, FOLFIRI + Cetuximab, FOLFOX + Bevacizumab oder FOLFIRI + Bevacizumab als zVT für die unter Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation (3). In der Multikomparatorstudie KEYNOTE 177 wurde dies wie folgt umgesetzt: Patienten im Kontrollarm konnten eine der vom G-BA genannten Therapien erhalten: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab. Nachfolgend werden diese Behandlungsoptionen unter dem Begriff Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab zusammengefasst. Der Prüfarzt musste sich hierbei vor Randomisierung entscheiden, welche Intervention der Patient im Falle der Zuordnung zum Kontrollarm erhält. Die Studie KEYNOTE 177 entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA benannten zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der

Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (6).

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet B umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie.

Die Prüfintervention ist eine Monotherapie mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®), die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (5).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 die zVT zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen wie folgt fest (3):

„Eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit des all-RAS Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors sowie in Abhängigkeit des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität unter Auswahl von

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX),
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI),
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp),
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und einer anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) - (nur für Patienten mit RAS-Wildtyp),
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) und Bevacizumab,
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab.“

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

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

Die Selektionskriterien werden nicht hinsichtlich Studiendauer bzw. Behandlungszeitraum eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (5).

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion (5)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	• FOLFOX oder • FOLFIRI oder • FOLFOX in Kombination mit Cetuximab (oder Panitumumab) (nur für RAS-Wildtyp) oder • FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab (oder Panitumumab) (nur für RAS-Wildtyp) oder • FOLFOX in Kombination mit Bevacizumab oder • FOLFIRI in Kombination mit Bevacizumab	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer / Behandlungsdauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma		

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.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- 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 (7). 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 im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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.

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 werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer werden im Anhang 4-B dokumentiert.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregister/Studienregisterdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienregisterdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien, werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

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

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen

zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die vollständigen Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-13 dargestellt.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (8). 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“ (6).

Die folgende Tabelle 4-2 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 4-2: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	• Gesamtüberleben
Morbidität	• Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) • Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^a – Symptomskalen des EORTC QLQ-CR29 – EQ-5D VAS • Ergänzende Morbiditätsendpunkte^b – Progressionsfreies Überleben^c – Progressionsfreies Überleben 2 – Objektive Ansprechrate – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-CR29
Nebenwirkungen	• Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Unerwünschte Ereignisse gesamt^b – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^b – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Endpunktkategorien	Endpunkte
	– 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) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^b – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)
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 (9). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet. b: Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. c: 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; QLQ-CR29: Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung als herausragendes Therapieziel (10). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (6, 8).

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert oder die Therapie versagt hat. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle. Als erste Folgetherapie werden systemische Therapien und/oder Radiotherapien berücksichtigt. Neben der primären Analyse wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

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

[...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (11). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (12), EORTC QLQ-CR29 (13-15) und die EQ-5D VAS (16).

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 (17-19). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu fünf verschiedene Fragen zu fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu neun Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, 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 (20). Auch in früheren Studien und dazugehörigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Kolorektalkarzinom wurde dieser Fragebogen und die Veränderung um mindestens 10 Punkte berücksichtigt und herangezogen (21).

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 (22). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (22, 23). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (24). 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 (24). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (23, 25-27).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthherapie, die den Patienten mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (28). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (29). 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 (30). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (29).

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 (31). 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 (31). 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 (32, 33).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot

Die Atemnot ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (34). 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 (35). Schätzungen zu Folge leiden 30 bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (36, 37).

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhoe (38). 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 (39, 40). 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 (39).

EORTC QLQ-CR29

Der EORTC QLQ-CR29 beschreibt krankheitsspezifische Symptome sowie Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Kolorektalkarzinom und stellt einen Ergänzungsbogen des EORTC QLQ-C30 dar. Er ist auf die Belange und Bedürfnisse von Patienten mit Kolorektalkarzinom abgestimmt und fokussiert hier auf die relevanten körperlichen, emotionalen und sozialen Probleme. Der EORTC QLQ-CR29 gilt als verlässliches Instrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome bei Patienten mit Kolorektalkarzinom und wurde in mehreren Ländern validiert (13-15).

Der Fragebogen umfasst 29 krankheitsspezifische Fragen, die die Beschwerdesymptomatik der vorangegangenen Woche abfragt (Ausnahme: sexuelle Funktion; hier berichten Patienten über die vorangegangenen vier Wochen). Von den 29 Fragen des Fragebogens sind 18 Fragen für alle Patienten gleich. Patienten mit Stomabeutel erhalten zusätzlich sieben, Patienten ohne Stomabeutel zusätzlich sechs spezifische Fragen. Patienten mit Stomabeutel beantworten folglich 27, Patienten ohne Stomabeutel 26 Fragen. Zudem enthält der Fragebogen zwei geschlechtsspezifische Fragen. Der EORTC QLQ-CR29 beinhaltet 18 Symptom- und fünf Funktionsskalen (Details siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Überblick zu den Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-CR29

Kategorie	Item/Skala	Anzahl an Fragen
-	Frage nach dem Vorliegen eines Stomabeutels	1
Symptom-skalen	Häufiger Harndrang	2
	Unkontrollierbarer Harndrang	2
	Schmerzen beim Wasserlassen	2
	Bauchschmerzen	1
	Schmerzen im Analbereich	1
	Blähungen	1
	Blut und Schleim im Stuhl	1
	Trockener Mund	1
	Haarausfall	1
	Geschmacksstörungen	1
	Häufiger Stuhlgang (angepasst an Vorhandensein eines Stomabeutels)	1
	Darmgasentweichungen (angepasst an Vorhandensein eines Stomabeutels)	1
	Unkontrollierbarer Stuhl原因 (angepasst an Vorhandensein eines Stomabeutels)	1
	Wunde Hautstellen (angepasst an Vorhandensein eines Stomabeutels)	1
	Peinlichkeitsempfinden (angepasst an Vorhandensein eines Stomabeutels)	1
	Probleme bei der Stomapflege (nur bei Vorhandensein eines Stomabeutels)	1
	Sexuelle Beschwerden Mann	1
	Sexuelle Beschwerden Frau	1
Funktionsskalen	Körperbild	3
	Sorge um die Gesundheit	1
	Sorge um das Gewicht	1
	Sexuelles Interesse Mann	1
	Sexuelles Interesse Frau	1

Alle Fragen der Symptom- und Funktionsskalen werden auf einer 4-stufigen Likert-Skala beantwortet und reichen von „Überhaupt nicht“ (1 Punkt) bis „Sehr“ (4 Punkte). Zur Auswertung werden die jeweils aufsummierten Werte der Symptom- und Funktionsskalen über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen 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 wie auch beim EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (20).

Symptomskalen des EORTC QLQ-CR29

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-CR29 und deren Patientenrelevanz thematisch gruppiert und näher erläutert.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Häufiger Harndrang, Unkontrollierbarer Harndrang, Schmerzen beim Wasserlassen

Häufiger Harndrang ist mit mehr als sieben Toilettengängen am Tag und mehr als zwei Toilettengängen in der Nacht definiert nach der American Urological Association (41, 42). Unkontrollierbarer Harndrang beschreibt das unwillentliche Harnlassen, während Schmerzen beim Wasserlassen eine gestörte und schmerzhaftes Blasenentleerung umfasst. Häufiger Harndrang, Unkontrollierbarer Harndrang und Schmerzen beim Wasserlassen können alle bei einer kolorektalen Tumorerkrankung auftreten. Bei Patienten, die eine Resektion des Tumors hatten, können zudem Empfindungsstörungen bei der Blasenentleerung auftreten, sodass es zu einer unvollständigen Blasenentleerung kommen kann. Zudem kann eine veränderte Beckenanatomie nach einer Resektion die Ursache für den Unkontrollierbaren Harndrang sein (43, 44). Außerdem berichten Betroffene häufigere Harnwegsinfekte, die oft mit Schmerzen einhergehen (45). Alle diese Symptome können die Lebensqualität von Patienten mit Kolorektalkarzinom negativ beeinflussen. Die psychische Belastung aufgrund der Symptome kann sich negativ auf soziale Beziehungen und das Berufsleben auswirken (46). Des Weiteren kann nächtliche Inkontinenz die Schlafzeit verkürzen und somit zu Müdigkeit und Abgeschlagenheit der Betroffenen führen (47).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl, Häufiger Stuhlgang, Blähungen, Bauchschmerzen, Unkontrollierbarer Stuhldrang, Darmgasentweichungen

Ein sehr wichtiges Symptom zur Erkennung eines Kolorektalkarzinoms ist Blut und Schleim im Stuhl. Das Tumorwachstum führt dazu, dass die Schleimhaut beschädigt wird und es somit zu Abgängen von Blut und Schleim kommt. Oft geht dies mit weiteren Beschwerden einher, wie einer veränderten Häufigkeit des Stuhlgangs, Blähungen, Unkontrollierbaren Stuhldrangs, Bauchschmerzen und Darmgasentweichungen. Bei größeren Tumoren kann zudem ein Teil des Darms durch diesen verstopft werden. An dieser Stelle kann sich Stuhl ansammeln, der in der Folge gärt und somit zu Blähungen führt. Zudem kann es zu durchfallartigen Entleerungen kommen, wenn der Stuhl die verstopfte Stelle passiert. Dies kann bei den Patienten zu starken und krampfartigen Schmerzen führen (48). Diese Symptome schränken die Patienten stark ein und können sehr belastend sein. Aus Angst, nicht rechtzeitig eine Toilette in der Nähe zu finden, verlassen viele Patienten ihre Wohnung/das Haus nicht (47, 49). Das Auftreten von Durchfall bzw. eine erhöhte Häufigkeit des Stuhlgangs ist mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert (50). 10 % bis 25 % der Patienten mit Kolorektalkarzinom leiden nach einer Resektion unter Unkontrollierbarem Stuhldrang. Je nachdem an welcher Stelle im Darm reseziert wurde, kann der Unkontrollierbare Stuhldrang bei bis zu 70 % liegen (51). Blähungen mit ungewolltem Stuhlabgang sind vor allem im ersten Jahr nach einer Resektion häufig (52). Gesellschaftlich gilt Unkontrollierbarer Stuhldrang als Tabuthema, weshalb Betroffene häufig über dieses Symptom schweigen und sehr stark darunter leiden (53).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Schmerzen im Analbereich

Schmerzen im Analbereich beschreiben Schmerzen im Rektum, dem Gesäß, dem Analbereich oder dem Anus. Dies kann durch den Tumor selbst ausgelöst werden, weil das vergrößerte Volumen des Tumors auf Gewebe und Nerven drücken und somit zu Schmerzen führen kann (54). Wird der Enddarm entfernt entsteht eine große Naht am Gesäß, diese kann abhängig von der Wundheilung zu Schmerzen beim Sitzen und in Bewegung führen (55). Schmerzen mindern die Lebensqualität und können längerfristig zu Schlaflosigkeit und Depressionen führen (54).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Trockener Mund

Viele Krebspatienten leiden während einer onkologischen Therapie unter einem trockenen Mund (56). Die Mundtrockenheit kann für Patienten sehr belastend sein, da sie die Nahrungsaufnahme und Verdauung erschweren können (57). Dabei leiden Frauen mit Kolorektalkarzinom stärker unter einem trockenen Mund als Männer (58). Patienten mit Kolorektalkarzinom leiden ohnehin schon an Verdauungsproblemen und kämpfen mit einer Gewichtsabnahme. Diese Probleme werden durch einen trockenen Mund verstärkt und belasten die Patienten daher zusätzlich (59).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Haarausfall

Haarausfall kann bei der Behandlung des Kolorektalkarzinoms auftreten. Dabei kommt es zum Absterben von schnellteilenden Zellen, wie den Haarwurzelzellen. Eine Schädigung oder gar Zerstörung der Haarwurzelzellen kann bei Betroffenen zu einem teilweisen oder vollständigen Haarverlust führen (56). Haarausfall wird von Frauen wie von Männern als traumatische Situation beschrieben, da die Kopfbehaarung individuelle Identität verkörpert (60, 61). Zudem wird Haarausfall häufig als stigmatisierend empfunden, denn den Betroffenen sieht man die Krebserkrankung nun auch äußerlich an (62).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Geschmacksstörungen

Viele Patienten mit Kolorektalkarzinom leiden unter Geschmacksstörungen. Betroffene berichten häufig von Geschmacks- und Geruchsveränderungen, die sich überwiegend als Geschmacksverlust äußern (63). Die Prävalenz der patientenberichteten Geschmacksveränderungen liegt bei 12 % - 84 % (64, 65). Die Geschmacksstörungen können sich negativ auf das Essverhalten der Patienten auswirken. In der Folge kann es zu einer geringeren Nährstoffaufnahme kommen, die wiederum zur Gewichtsabnahme führen kann. Bei Patienten mit Kolorektalkarzinom stellt eine Gewichtsabnahme ohnehin ein Problem dar und kann dadurch verstärkt werden. Die Geschmacksstörungen führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und verursachen physischen sowie psychologischen Stress (66).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Wunde Hautstellen

Wunde Hautstellen entstehen aufgrund der erhöhten Stuhlfrequenz bzw. Stuhlinkontinenz bei Patienten mit Kolorektalkarzinom gehäuft im Analbereich. Bei Patienten mit Stoma können Wunde Hautstellen auftreten, wenn aufgrund eines undichten Stomas die Haut durch Darminhalte gereizt wird oder bei Haftmaterialunverträglichkeiten. Dies kann zu Entzündungen der Haut führen, die schmerzhaft sind und die Haut noch weiter reizen (67, 68). Die Versorgung eines Stomas und insbesondere der Haut um das Stoma, stellt für viele

Patienten eine enorme Anstrengung dar und geht mit einer hohen psychischen Belastung einher. Schulungen zur Stomapflege sind als Rehabilitationsmaßnahme daher sehr sinnvoll und können die Lebensqualität verbessern (67, 69).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Peinlichkeitsempfinden

Verdauungsprobleme, Inkontinenz und Blähungen sind Tabuthemen, die bei Darmkrebspatienten im Vordergrund stehen. Viele Patienten schämen sich wegen unangenehmer Geräusche oder Gerüche, einer hohen Stuhlfrequenz oder eines Stomas (70). Hinzu kommt, dass das Peinlichkeitsempfinden über das äußere Erscheinungsbild dazu führt, dass Patienten weniger aus dem Haus gehen und somit sozial isoliert werden. Dieses Peinlichkeitsempfinden kann sich auch auf das sexuelle Leben auswirken, somit die Partnerschaft belasten (71) und den Patienten zusätzlich zur Krankheit belasten (72).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Probleme bei der Stomapflege

Stomapflege fasst viele Tätigkeiten zusammen, die von Patienten nach einer Resektion erlernt werden müssen. Dabei handelt es sich beispielsweise um den regelmäßigen Wechsel des Stomabeutels und die Reinigung und Pflege des künstlichen Darmausgangs. Zusätzlich zu den Gründen, die zu einem Stoma geführt haben, stellt die Stomapflege eine hohe psychische Belastung dar. Oft kommt es sowohl zu Früh-, wie Spätkomplikationen, wie eine Stomaretraktion, Hernie oder Hautprobleme. Dies alles kann zu einer Minderung der Lebensqualität der Patienten führen (67).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann

Sexuelle Beschwerden Mann beschreibt das Fehlen oder Aufrechterhalten einer Erektion. Bei Krebspatienten kann die Ursache dafür körperlich und psychisch sein, wie beispielsweise das Gefühl nicht mehr voll leistungsfähig zu sein (73). Körperliche Ursachen treten bei bis zu 65 % der Männer nach einer Resektion auf. Häufig ist die physische Ursache eine Beschädigung von Nerven bei der Resektion des Tumors. Des Weiteren berichten bis zu 69 % der Männer das Ausbleiben der Ejakulation (45). Mit länger bestehenden Beschwerden kann die psychische Belastung weiter ansteigen und dadurch die Lebensqualität mindern (74).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau

Sexuelle Beschwerden Frau beschreibt Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Diese können auf sexuelle Funktionsstörungen zurückgeführt werden, wie eine verminderte Lubrikation. Sexuelle Funktionsstörungen können nach einer Resektion des Tumors auftreten, wenn Nerven bei der Operation geschädigt wurden (75, 76). 9 % bis 33 % der Frauen berichten von einer negativ veränderten Sexualität nach einer Rektumoperation (45, 77). Unabhängig von einer Resektion treten Schmerzen beim Geschlechtsverkehr häufig bei Krebspatientinnen auf und können oft auf psychische Faktoren zurückgeführt werden (78). Sexuelle Funktionsstörungen stellen eine psychische Belastung dar und können dadurch die Lebensqualität der Patientinnen negativ beeinflussen (74).

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 (79). Dieser wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (80-82) und akzeptiert (83). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (84). 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 (85). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Darüber hinaus wurden die Endpunkte vom G-BA in anderen onkologischen Indikationen benannt (86). 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 (10, 11, 87). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Neben diesen Endpunkten wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auch der Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 ergänzend dargestellt. Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 wurde in der Studie KEYNOTE 177 explorativ erhoben. Während das Progressionsfreie Überleben den Zeitraum der betreffenden antineoplastischen Therapie bis zum Auftreten einer Progression bzw. des Todes betrachtet, geht der Beobachtungszeitraum für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 über den Zeitraum der Einnahme bzw. Verabreichung der untersuchten Studientherapie hinaus. Auch die EMA weist in ihren Richtlinien auf die Relevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben 2 hin: dieser Endpunkt kann Einblicke in einen weiterreichenden Behandlungseffekt der Studienmedikation auf weitere Behandlungen, d. h. auch über eine Progression hinaus, ermöglichen (10, 88). Daher wird der Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 ebenfalls 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 (11). Bei Patienten mit 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 die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 (12).

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

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatienten sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (89).

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 (90). 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 (91).

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 (92). 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 (93), 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 (32).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (94). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (32, 95). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (96). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (97).

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-CR29

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-CR29 und deren Patientenrelevanz näher erläutert:

EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Körperbild

Störungen des Körperbilds sind zu erwarten, wenn sich der Körper oder Körperfunktionen durch eine medizinische Intervention verändern, wie durch die Anlage eines Stomas oder Narbenbildung nach einer Darmkrebsoperation. Einige Patienten mit Kolorektalkarzinom, vor allem Patienten mit Stoma, fühlen sich unattraktiv bezogen auf ihr äußeres Erscheinungsbild

(98). Dies kann Partnerschaften stark belasten und mindert daher die Lebensqualität der Patienten (70). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Störung des Körperbilds bei Patienten mit Kolorektalkarzinom mit Depressionen, Angst und Stress einhergehen (99). Bei einigen Männern äußert sich die eingeschränkte Leistungsfähigkeit aufgrund der Erkrankung oder der Therapie in einem verminderten Gefühl von Männlichkeit (100). Bei vielen Patienten ist die Zufriedenheit bezogen auf das Körperbild gering, Ängste durch etwaige Geruchsbelästigungen und die Angst aufzufallen, weil der Körper anders aussieht, sind sehr ausgeprägt (67).

EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Sorge um die Gesundheit

Krebspatienten können unter vielen verschiedenen Ängsten leiden, wie der Angst vor dem Tod, Angst vor Schmerzen oder Angst allein zu sein (101). Bei Patienten mit einem Kolorektalkarzinom können zudem Sorgen hinzukommen, die sich auf Verdauungsprobleme beziehen. Blähungen und Geruchsprobleme bei einem Stoma oder Inkontinenz führen zu Ängsten schlecht zu riechen. Die Angst keine Toilette in der Nähe zu wissen kann zu sozialer Isolation führen (53). Des Weiteren leiden viele Patienten unter der Sorge vor einem Tumorrezidiv. Diese Sorge kann teilweise jahrelang die Betroffenen begleiten und somit längerfristige die Lebensqualität beeinflussen (102). Auch die Entwicklung von Angststörungen als Folge der Erkrankung, die gesondert therapiert werden müssen, sind möglich (103).

EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Sorge um das Gewicht

Gewichtsverlust ist ein häufiges Symptom von malignen Erkrankungen, vor allem von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (104). Dies kann viele unterschiedliche Ursachen haben, wie den Gewichtsverlust durch den erhöhten Energiebedarf des Tumors selbst oder einen veränderten Stoffwechsel aufgrund des Tumors. Zudem sind Angst, Verzweiflung, Einsamkeit, Schmerz, Veränderungen in Geruch und Geschmack sowie Defekte in den Magen-Darm-Funktionen Gründe für einen möglichen Gewichtsverlust (59). Während einer Therapie mit Chemotherapeutika kommt es oft zu Appetitlosigkeit und Übelkeit, dies führt weiter zur Gewichtsabnahme. Eine starke Gewichtsreduktion bei Patienten mit Kolorektalkarzinom wirkt sich auf die Lebensqualität aus und kann zu Müdigkeit und Abgeschlagenheit führen (105).

EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann bzw. Frau

Sexuelle Probleme, wie Störungen des sexuellen Interesses, sind häufig bei Patienten mit Darmkrebs, wobei männliches Geschlecht, fortgeschrittenes Alter, Stress und Komorbiditäten diese sexuellen Störungen verstärken können (106). Bei Männern über 70 Jahren ist das sexuelle Interesse geringer als bei jüngeren Männern. Müdigkeit und Abgeschlagenheit durch die Krankheit oder Behandlung und die Rollenfunktion als Mutter und/oder Partnerin führt bei jüngeren Frauen zu einem geringeren Interesse (74). Bei Patienten mit einem Stoma ist das sexuelle Interesse nach einem halben Jahr nach der Stomaanlage geschlechtsunabhängig geringer als bei Patienten ohne Stoma (89). Sexualität und Intimität sind wesentlich für das Wohlbefinden einer Person und daher wichtige Aspekte der Lebensqualität. Störungen des sexuellen Interesses stellen folglich eine psychische Belastung dar und können dadurch die Lebensqualität der Betroffenen negativ beeinflussen (107).

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 – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-4 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

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

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden**Auswertungspopulationen*****Intention-to-Treat (ITT)***

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

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

All-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 herangezogen.

Full-Analysis-Set (FAS)

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

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt vom 19. Februar 2020. Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 177 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-15.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-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 im Folgenden beschrieben. Die Analyseverfahren innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zu der Analyseverfahren des jeweiligen dazugehörigen Endpunkts durchgeführt. Hiervon abzugrenzen ist die Analyseverfahren des Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, die im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

In der Studie KEYNOTE 177 erfolgte keine Stratifizierung.

Dichotome Endpunkte

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate wird mithilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsrmen wird das Relative Risiko (RR) mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio (OR) anstatt des RR angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mithilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (108). Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1).

Time-to-Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik, Score-Test, im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf

der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells. Die Behandlung wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen. Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-4 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 4-4: 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 unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik (109) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (110) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Auswertungen über den Studienverlauf

Für die Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten wird ergänzend eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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 177 werden Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Während die Hauptanalyse auf Grundlage der ITT-Population erfolgt, werden deren Ergebnisse anhand von weiteren Analyseformen auf Robustheit hin überprüft. Im Fokus steht die Untersuchung einer möglichen Unsicherheit durch (a) einen Therapiewechsel vom Kontrollarm zu einer Therapie mit Pembrolizumab (Cross-over), wenn eine Progression vorliegt, deren Auswertung durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) erfolgt ist,

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

oder (b) einen Therapiewechsel vom Kontrollarm zu einer anderen anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1)/ Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Therapie.

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

- Zweistufiges Verfahren („Two-stage“ Modell) (111): Die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe.
- Inverse-Probability-of-Censoring Weighting (IPCW) Modell (112): Die Methode adjustiert die ITT-Analyse durch die Gewichtung jedes einzelnen Patienten im Kontrollarm während eines bestimmten Zeitintervalls vor dem Therapiewechsel.
- Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell (113): Das Modell basiert auf der Annahme, dass der Behandlungseffekt von Pembrolizumab konstant und unabhängig davon ist, ob die Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Therapiewechsels begonnen hat.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die unten angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und zum anderen ein signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC bzw. PT bei Betrachtung der 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 (6). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4-1).

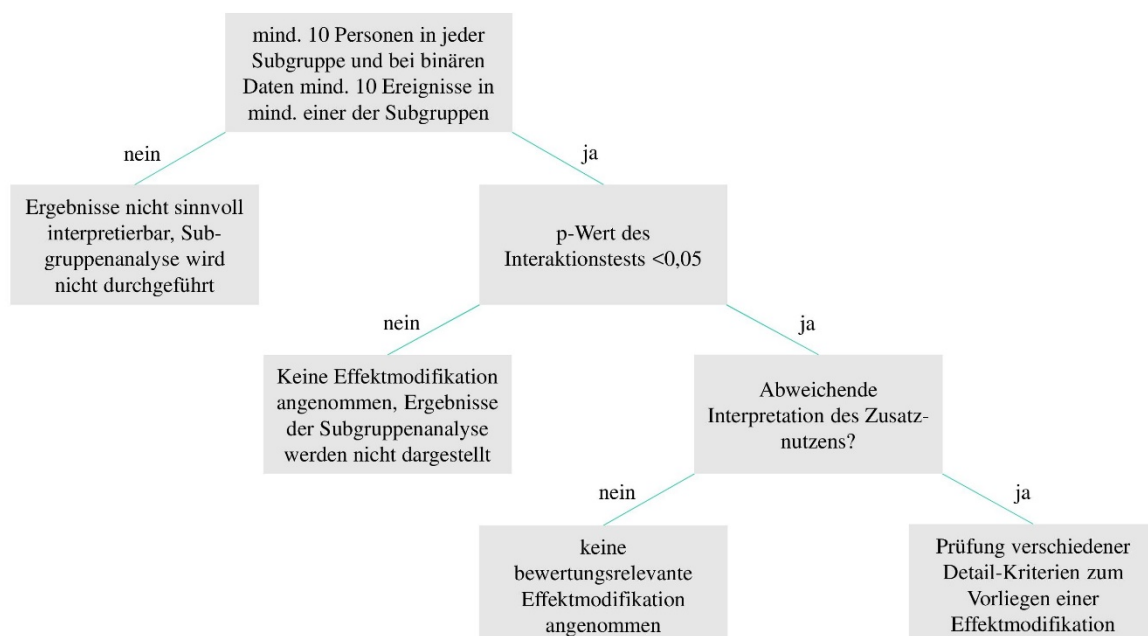


Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die nachfolgenden Kriterien erfüllt sind (6) – sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe:

Tabelle 4-5: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.0

	Pembrolizumab		Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab ^a	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^b	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis ^b
Kategorie 1	N ₁	n ₁	N ₂	n ₂
Kategorie 2	N ₃	n ₃	N ₄	n ₄
a: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab b: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; TTE: Time-to-Event				

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

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

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der 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 (114, 115):

- 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 (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre)
- Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs. 1)
- Region (Asien vs. Westeuropa/Nordamerika vs. Rest der Welt)

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

- Metastasen (Hepatisch oder pulmonal vs. Andere Metastasen)
- Diagnose (Rezidiv vs. Neu diagnostiziertes Stadium)
- BRAF Mutationsstatus (BRAF/KRAS/NRAS alle Wildtyp vs. BRAF V600E mutiert)
- KRAS/NRAS Mutationsstatus (BRAF/KRAS/NRAS alle Wildtyp vs. KRAS oder NRAS mutiert)
- Lokalisation des Primärtumors (Rechtsseitig vs. Linksseitig)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren

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

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

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

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

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

sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *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 Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

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

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

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

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 177	ja	ja	laufend	<u>Geschätzte Studiendauer:</u> 72 Monate <u>Datenschnitte^b:</u> 1. Datenschnitt ^c 19. Oktober 2018 2. Datenschnitt 19. Februar 2020	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> mFOLFOX6; mFOLFOX6 + Bevacizumab; mFOLFOX6 + Cetuximab; FOLFIRI; FOLFIRI + Bevacizumab; FOLFIRI + Cetuximab Weitere Details siehe Tabelle 4-12

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

b: Bei den hier aufgelisteten Datenschnitten handelt es sich um bereits durchgeführte Datenschnitte. Weitere Informationen zu Datenschnitten finden sich unter Abschnitt 4.3.1.2.1.

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.

FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; i. v.: intravenös

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 4-6 ist der 15. Januar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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 20. Januar 2021 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 367 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 49) wurden die verbliebenen 318 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 316 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Zwei verbleibende Publikationen wurden im Volltext gesichtet; eine davon

wurde als nicht relevant eingestuft. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel somit einen relevanten Treffer (siehe Abbildung 4-2). Dabei handelt es sich um eine Publikation zur Studie KEYNOTE 177 (116).

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

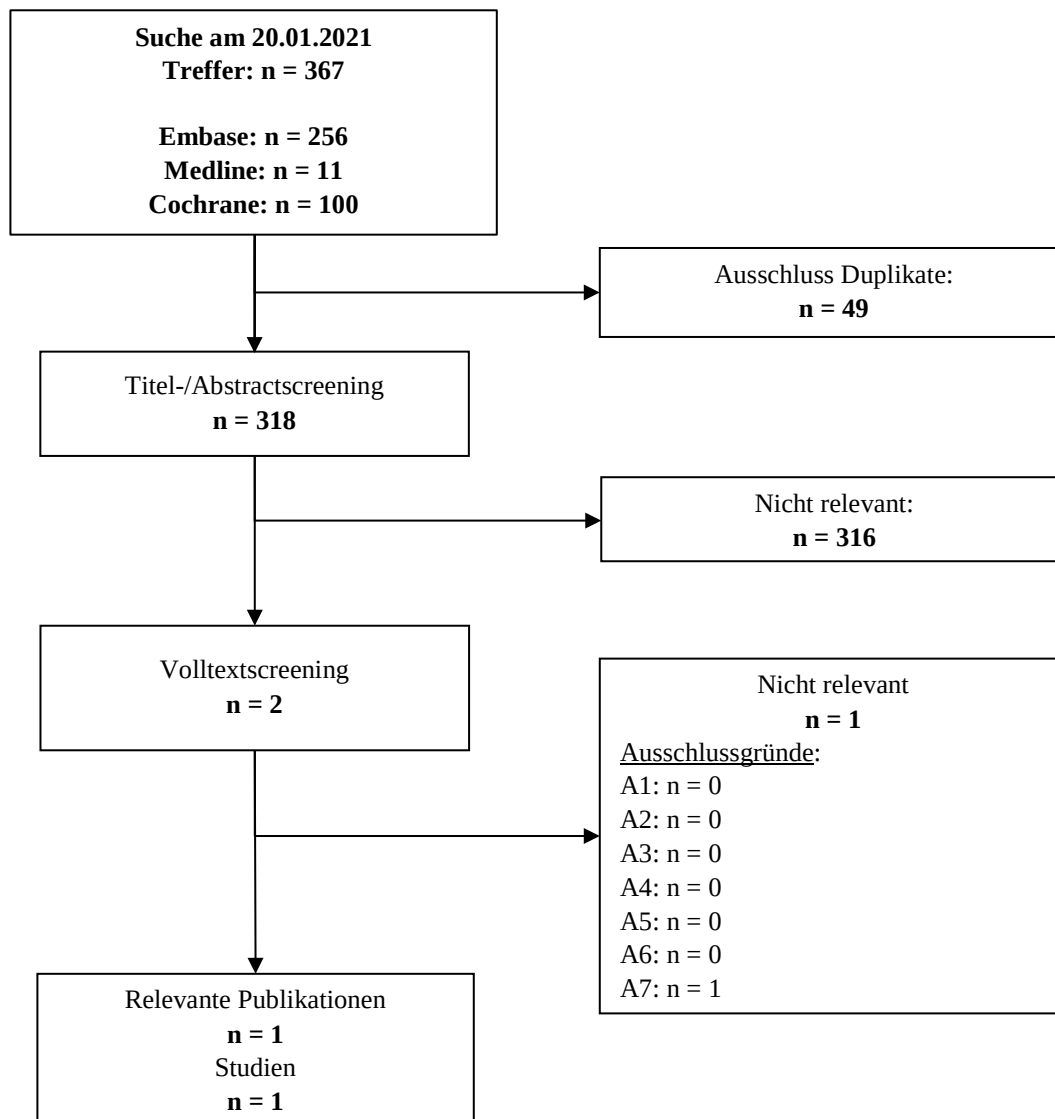


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-6) 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 20. 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 4-1) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-8). Über das Suchportal der EMA oder der AMIS- bzw. AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 20. Januar 2021 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-8: 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 177	ClinicalTrials.gov: NCT02563002 (117) EU-CTR: 2015-002024-89 (118) ICTRP: NCT02563002 (119) 2015-002024-89 (120)	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				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-8 ist der 20. 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 4-6) 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 bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 177, erfolgte am 20. Januar 2021 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 177
- 3475-177
- MK-3475-177
- NCT02563002 (NCT-Nummer)
- 2015-002024-89 (EudraCT-Nummer)

Das identifizierte Bewertungsverfahren mit der Verfahrensnummer

- 2020-07-01-D-551

wurde auf relevante Informationen in Modulen 4, in der Nutzenbewertung 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 177 (siehe Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: 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 4-9 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 4-9 ist der 20. 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 4-10: 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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE 177	ja	ja	nein	ja (121)	ja (117-120)	ja (116)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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						

4.3.1.2 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 4-11: 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 177	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase III, offen, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Pembrolizumab (N ^a = 153) Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab ^b (N ^a = 154)	<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 <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	<u>120 Studienzentren</u> <u>in 23 Ländern:</u> Australien (6), Belgien (3), Brasilien (4), Kanada (4), Dänemark (3), Finnland (3), Frankreich (9), Deutschland (3), Irland (2), Israel (2), Italien (1), Japan (13), Niederlande (4), Norwegen (3), Singapur (2), Südafrika (2), Südkorea (4), Spanien (6), Schweden (2), Schweiz (2), Taiwan (5), Vereinigte Staaten (34), Vereinigtes Königreich (3) <u>Beginn:</u>	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben (BICR) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate, Nebenwirkungen Explorative Endpunkte: Krankheitssympto- matik und Gesundheitszustand (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29; EQ-5D VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29), Progressionsfreies Überleben 2 Dauer des Ansprechens

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

<u>Datenschnitte (bereits durchgeführt):</u> 1. Datenschnitt: 19. Oktober 2018 (Interimsanalyse 1) <u>2. Datenschnitt:</u> 19. Februar 2020 (Interimsanalyse 2)	30. November 2015 Die Studie ist noch laufend.
a: Anzahl der Patienten: ITT-Population b: Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab 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. BICR: Blinded Independent Central Review; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; N: Gesamtzahl der Patienten; RCT; Randomized Controlled Trial; VAS: Visuelle Analogskala	

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

Studie	Pembrolizumab	Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
KEYNOTE 177	Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30 minütige Infusion alle drei Wochen für bis zu 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-11)	mFOLFOX6: <u>Oxaliplatin</u> 85 mg/m ² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen <u>Folinsäure</u> 400 mg/m ² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen ^a <u>5-FU</u> 400 mg/m ² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach <u>5-FU</u> 1200 mg/m ² /Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m ² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen mFOLFOX6 + Bevacizumab: <u>Oxaliplatin</u> 85 mg/m ² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen <u>Folinsäure</u> 400 mg/m ² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen ^a <u>5-FU</u> 400 mg/m ² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach <u>5-FU</u> 1200 mg/ m ² /Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m ² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen <u>Bevacizumab</u> 5 mg/kg KG über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen mFOLFOX6 + Cetuximab: <u>Oxaliplatin</u> 85 mg/m ² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen <u>Folinsäure</u> 400 mg/m ² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen ^a <u>5-FU</u> 400 mg/m ² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach <u>5-FU</u> 1200 mg/m ² /Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m ² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen <u>Cetuximab</u> 400 mg/m ² i. v.	<u>Erlaubte Begleitmedikationen:</u> Die für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleitmedikationen:</u> - Antineoplastische systemische Chemotherapien oder Immuntherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert wurden - Andere klinische Prüfmedikationen als Pembrolizumab - Lokale palliative Therapie nach Absprache mit dem Sponsor - Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung - Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Regulierung von Symptomen eines Ereignisses von klinischem Interesse mit Verdacht auf eine immunologische Ätiologie

Studie	Pembrolizumab	Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
		einmalig über zwei Stunden, danach wöchentlich 250 mg/m² i. v. über eine Stunde FOLFIRI: <u>Irinotecan</u> 180 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen <u>Folinsäure</u> 400 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen^a <u>5-FU</u> 400 mg/m² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach <u>5-FU</u> 1200 mg/m²/Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen FOLFIRI + Bevacizumab: <u>Irinotecan</u> 180 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen <u>Folinsäure</u> 400 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen^a <u>5-FU</u> 400 mg/m² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach <u>5-FU</u> 1200 mg/m²/Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen <u>Bevacizumab</u> 5 mg/kg KG über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen FOLFIRI + Cetuximab: <u>Irinotecan</u> 180 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen <u>Folinsäure</u> 400 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen^a <u>5-FU</u> 400 mg/m² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach <u>5-FU</u> 1200 mg/ m²/Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen. <u>Cetuximab</u> 400 mg/m² i. v.	

Studie	Pembrolizumab	Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
		einmalig über zwei Stunden, danach wöchentlich 250 mg/m ² i. v. über eine Stunde (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-11)	
a: oder (L)Folinsäure 200 mg/m ² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen in Kombination mit Oxaliplatin oder über 30-90 Minuten in Kombination mit Irinotecan 5-FU: 5-Fluorouracil; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm			

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 153	Chemotherapie ^b N ^c = 154
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	82 (53,6)	72 (46,8)
Männlich	71 (46,4)	82 (53,2)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,87 (14,85)	60,60 (14,78)
Median (Q1; Q3)	63,0 (52,0; 73,0)	62,5 (48,0; 72,0)
Min, Max	24,0; 93,0	26,0; 90,0
Alter (Jahre), n(%)		
≤70	105 (68,6)	112 (72,7)
>70	48 (31,4)	42 (27,3)
Abstammung, n (%)		
Asiaten	24 (15,7)	26 (16,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	9 (5,9)	5 (3,2)
Weiß	113 (73,9)	116 (75,3)
Fehlend	7 (4,6)	7 (4,5)
Region, n(%)		
Asien	22 (14,4)	26 (16,9)
Westeuropa/Nordamerika	109 (71,2)	113 (73,4)
Rest der Welt	22 (14,4)	15 (9,7)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	75 (49,0)	84 (54,5)
1	78 (51,0)	70 (45,5)
Lokalisation des Primärtumors^d, n(%)		
Rechtsseitig	102 (66,7)	107 (69,5)
Linksseitig	46 (30,1)	42 (27,3)
Andere	4 (2,6)	5 (3,2)
Fehlend	1 (0,7)	0 (0,0)
Metastasen, n(%)		
Hepatisch oder pulmonal	86 (56,2)	73 (47,4)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 153	Chemotherapie ^b N ^c = 154
Andere Metastasen	67 (43,8)	81 (52,6)
Diagnostiziertes Stadium, n(%)		
Rezidivierend	80 (52,3)	74 (48,1)
Neu diagnostiziertes Stadium	73 (47,7)	80 (51,9)
Vorherige systemische Therapie, n(%)		
Ausschließlich adjuvant	33 (21,6)	37 (24,0)
Ausschließlich neoadjuvant	2 (1,3)	3 (1,9)
Neoadjuvant und adjuvant	3 (2,0)	5 (3,2)
keine Angabe	115 (75,2)	109 (70,8)
Mutationsstatus^e, n(%)		
BRAF/KRAS/NRAS alle Wildtyp	34 (22,2)	35 (22,7)
KRAS/NRAS mutiert und BRAF V600E nicht mutiert	33 (21,6)	38 (24,7)
BRAF V600E mutiert und KRAS/NRAS nicht mutiert	34 (22,2)	40 (26,0)
BRAF V600E und KRAS/NRAS mutiert	0 (0,0)	3 (1,9)
Andere	52 (34,0)	38 (24,7)
MSI-High Status^f, n(%)		
Positiv	153 (100,0)	153 (99,4)
Negativ	0 (0,0)	1 (0,6)
Operation mit kurativer Absicht^g, n(%)		
Erhielten eine Operation mit kurativer Absicht	14 (9,2)	13 (8,4)
Haben keine Operation mit kurativer Absicht erhalten	139 (90,8)	141 (91,6)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population d: Wenn der Tumor links- und rechtsseitig war, wurde der Patient der Kategorie "Sonstige" zugeordnet e: Sonstige: BRAF V600E, KRAS und NRAS mutiert, wenn mindestens ein Mutationsstatus nicht bestimmt wurde oder fehlt oder die BRAF Mutation nicht vom Typ V600E war f: MSI Status lokal erhoben mittels PCR oder IHC g: Operation mit kurativer Absicht, die nach Randomisierung und vor Beginn der neuen onkologischen Folgetherapie, Cross-over und der Second Course Phase erfolgte ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IHC: Immunhistochemie; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; PCR: Polymerasekettenreaktion; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab n (%)	Chemotherapie ^b n (%)
Patienten in der Population ^c	153	154
Status der Studie		
Abgebrochen	58 (37,9)	75 (48,7)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^d	153	143
Abgebrochen	94 (61,4)	137 (95,8)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population		

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

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

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 177 identifiziert.

Die Studie KEYNOTE 177 ist eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. Die Studie KEYNOTE 177 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population.

Primäre Ziele der Studie waren zum einen zu untersuchen, ob Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab zum einen das Progressionsfreie Überleben per RECIST 1.1 untersucht durch BICR und zum anderen das Gesamtüberleben verlängert.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte 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 administrativer Gründe.

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. Detaillierte Informationen zu dem Patientenfluss der Studie KEYNOTE 177 sind dem Anhang 4-E zu entnehmen.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Die Patienten, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 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 Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („Second Course Phase“). Darüber hinaus durften Patienten mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach 24 Monaten Behandlung mit Pembrolizumab, die ein bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung ausweisen und keine andere Folgetherapie nach der Behandlung mit Pembrolizumab erhalten haben, ebenfalls die Behandlung mit 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen. Im Interventionsarm befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19. Februar 2020 sieben Patienten in der Second Course Phase (Tabelle 4-27).

Patienten, die die Studie im Chemotherapiearm begonnen haben, konnten gemäß Protokoll bei einem bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung auf eine Behandlung mit Pembrolizumab (Cross-over) oder mit einer anderen anti-PD-1/PD-L1-Therapie wechseln. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19. Februar 2020 haben insgesamt 91 (59,1 %) Patienten aus dem Kontrollarm auf eine Behandlung mit Pembrolizumab oder eine andere anti-PD-1/PD-L1-Therapie gewechselt, 56 Patienten hiervon haben auf eine Behandlung mit Pembrolizumab gewechselt. Die Patienten mit Cross-over, die ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 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 Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab für 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („Second Course Phase“). Darüber hinaus durften auch diese Patienten mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach 24 Monaten Behandlung mit Pembrolizumab, die ein bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung ausweisen und keine andere Folgetherapie nach der Behandlung mit Pembrolizumab erhalten haben, ebenfalls die Behandlung mit 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen. Dies betraf zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19. Februar 2020 keinen Patienten aus dem Kontrollarm mit Cross-over.

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 19. Februar 2020 beträgt 11,1 Monate im Interventionsarm und 5,7 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben beträgt 27,9 Monate im Interventionsarm und 25,9 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ist unter Pembrolizumab mit 12,1 Monaten doppelt so lang im Vergleich zu Chemotherapie mit 6,6 Monaten. Dies zeigt sich auch für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Hier beträgt die mediane Beobachtungsdauer 14,1 Monaten im Interventionsarm und

7,3 Monaten im Kontrollarm. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 28,4 Monate im Interventionsarm und 27,2 Monate im Kontrollarm.

Die geplante Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29, EQ-5D VAS) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29) erfolgt bis zur Visite zum Behandlungsende (bis 30 Tage nach Studienabbruch bzw. Studienabschluss).

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wird nach Behandlungsende alle 9 Wochen bis zum Studienende oder Tod erhoben.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 177 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung folgende Datenschnitte vor.

Erster Datenschnitt vom 19. Oktober 2018 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche nach etwa 162 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben und nach mindestens sechs 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 19. Februar 2020 (Interimsanalyse 2 – präspezifiziert)

Der Datenschnitt vom 19. Februar 2020 ist die zweite präspezifizierte Interimsanalyse, welche nach etwa 209 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben oder nach mindestens 24 Monaten Beobachtungszeit aller Patienten nach Randomisierung geplant war. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 2 sind in einem Studienbericht für die Studie KEYNOTE 177 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt.

Der Datenschnitt vom 19. Februar 2020 wird als zulassungsbegründender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-15.

Tabelle 4-15: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 177

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt: Interimsanalyse 1 (präspezifiziert, verblindet) ^a	19. Oktober 2018	Verblindeter Datenschnitt – es liegen keine Daten vor.	Verblindeter Datenschnitt – es liegen keine Daten vor.
Zweiter Datenschnitt: Interimsanalyse 2 (präspezifiziert) ^b	19. Februar 2020	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Der Datenschnitt wird als zulassungsbegründender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung 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: Der finale Datenschnitt findet ergebnisgetrieben im primären Endpunkt Gesamtüberleben nach 190 Todesfällen statt oder 12 Monate nach der Interimsanalyse 2, je nach dem was zuerst eintritt.			

Patientencharakteristika

Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 307 Patienten in die Studie KEYNOTE 177 eingeschlossen.

In den Interventionsarm wurden 153 Patienten randomisiert, wovon 153 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 57 (37,3 %) Patienten haben die Studienmedikation abgeschlossen, 94 (61,4 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und zwei Patienten (1,3 %) werden noch mit Pembrolizumab behandelt. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (50 Patienten, 32,7 %) und unerwünschtes Ereignis (22 Patienten, 14,4 %). Bei neun Patienten (5,9 %) führte ein vollständiges Ansprechen zum Beenden der Studienmedikation. In den Kontrollarm wurden 154 Patienten randomisiert, wovon 143 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Im Kontrollarm hat zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19. Februar 2020 kein Patient die Studienmedikation abgeschlossen, 137 (95,8 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen und 6 (4,2 %) Patienten werden noch mit Chemotherapie behandelt. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression (86 Patienten, 60,1 %), Unerwünschte Ereignisse (17 Patienten, 11,9 %), Entscheidung des Arztes (12 Patienten, 8,4 %) und Therapieabbruch auf Wunsch des Patienten (11 Patienten, 7,7 %).

Darüber hinaus konnten Patienten, die mit einer Behandlung mit Chemotherapie die Studie begonnen haben, gemäß Protokoll bei einem bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung auf eine Behandlung mit Pembrolizumab (Cross-over) oder mit einer anderen anti-PD-1/PD-L1-Therapie wechseln. Bei 56 Patienten fand ein Therapiewechsel vom Kontrollarm zu einer Therapie mit Pembrolizumab (Cross-over) statt. Von diesen 56 Patienten brachen 30 (53,6 %) Patienten die Studie ab und 9 (16,1 %) Patienten beendeten die Behandlung. Die häufigsten

Gründe für den Abbruch der Therapie waren Krankheitsprogression 14 (25 %) und unerwünschtes Ereignis (10 Patienten, 17,9 %).

Bei zwei Patienten (3,6 %) führte ein vollständiges Ansprechen zum Beenden der Studienmedikation.

Die Randomisierung erfolgte 1:1 in die zwei Studienarme.

Das mittlere Alter der Patienten war 61,9 Jahre im Interventionsarm und 60,6 Jahre im Kontrollarm. Die Geschlechtsverteilung der Patienten lag im Interventionsarm bei 53,6 % Frauen und 46,4 % Männern im Interventionsarm und bei 46,8 % Frauen und 53,2 % Männern im Kontrollarm. Im Interventionsarm hatten 49,0 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0, im Kontrollarm 54,5 %; ein ECOG-Leistungsstatus von 1 lag im Interventionsarm bei 51,0 % der Patienten vor, im Kontrollarm bei 45,5 %. Hinsichtlich der Region Westeuropa/Nordamerika waren die Patienten vergleichbar (71,2 % im Interventionsarm und 73,4 % im Kontrollarm), bezogen auf die Region Asien (14,4 % im Interventionsarm und 16,9 % im Kontrollarm) und Rest der Welt (14,4 % im Interventionsarm und 9,7 % im Kontrollarm) gab es leichte Unterschiede. Der Mutationsstatus der Patienten mit BRAF/KRAS/NRAS-Wildtyp, war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen, bei Patienten mit KRAS/NRAS mutiert und BRAF V600E nicht mutiert (Interventionsarm 21,6 % und Kontrollarm 26,0 %), BRAF V600E mutiert und KRAS/NRAS nicht mutiert (Interventionsarm 22,2 % und Kontrollarm 24,7 %), BRAF V600E und KRAS/NRAS mutiert (Interventionsarm 0 % und Kontrollarm 1,9 %) und der Kategorie Sonstige (Interventionsarm 34,0 % und Kontrollarm 24,7 %), gab es leichte Unterschiede. In Bezug auf Hautfarbe, Lokalisation der Tumore und Metastasen, vorangegangene Therapien, diagnostiziertes Stadium und den MSI-H-Status waren die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-13). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation

Da im Rahmen der Zulassung keine Einschränkungen hinsichtlich der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 177 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab im Kontrollarm vollständig abgebildet wird, kann die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 177 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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 177	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie KEYNOTE 177 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 177 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 177 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 177	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie weitere ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben 2, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29) 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; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben - RCT**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 177	Hauptanalyse Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten, die zum Datenschnitt vom 19. Februar 2020 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Sensitivitätsanalysen Um den Einfluss des Therapiewechsels vom Kontrollarm in den Interventionsarm bzw. zu einer anderen anti-PD-1/PD-L1-Therapie zu untersuchen, wurden ergänzend zur Hauptanalyse die Sensitivitätsanalysen Zweistufiges Verfahren, IPCW und RPSFT durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
IPCW: Inverse-Probability-of-Censoring Weighting; ITT: Intention-to-Treat; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 177						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 177 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (87). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, umfassen den gemäß Protokoll erlaubten (a) Therapiewechsel vom Kontrollarm zu einer Therapie mit Pembrolizumab (Cross-over), wenn eine Progression vorliegt, deren Auswertung durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) erfolgt ist, oder (b) Therapiewechsel vom Kontrollarm zu einer anderen anti-PD-1/PD-L1-Therapie (weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.4). Jedoch ist der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann daher von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

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

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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben	153	56 (36,6)	Nicht erreicht [-; -]	154	69 (44,8)	34,8 [26,3; -]	0,77 [0,54; 1,09]	0,140

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,54; 1,09]; p = 0,140) im Vergleich zum Kontrollarm, jedoch ein numerischer Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab um 23 %. Die Überlebenszeit lag bei Patienten, die mit Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab behandelt wurden, im Median bei 34,8 Monaten. Bei Patienten, die Pembrolizumab erhalten haben, wurde die Mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht (Tabelle 4-20, Abbildung 4-3). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 77,8 % im Interventionsarm und 74,0 % im Kontrollarm bzw. zu Monat 24 68,0 % respektive 59,8 %.

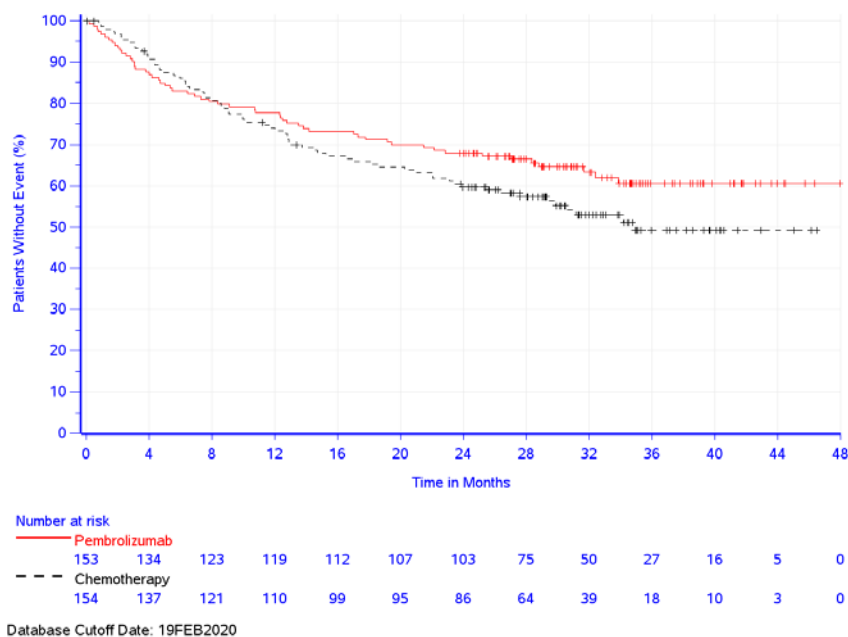


Abbildung 4-3 Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 177

Sensitivitätsanalysen

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

Studie: KEYNOTE 177 ^a		Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
		Patienten mit Ereignis N ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^c (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben	-	153	56 (36,6)	154	69 (44,8)	0,59 [0,30; 1,19]	0,140
Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren ^g	-						
Gesamtüberleben	-	153	56 (36,6)	154	69 (44,8)	0,68 [0,40; 1,14]	0,140
Adjustierung nach Therapiewechsel ^h	-						
Gesamtüberleben	-	153	56 (36,6)	154	39 (25,3)	0,59 [0,32; 1,24]	0,134
Adjustierung nach IPCW ⁱ	-						

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020

b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab

c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

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

g: Two-stage Modell zur Adjustierung des Effekts der Therapiewechsel von Standardtherapie auf eine Behandlung mit einer nachfolgenden anti-PD-1/PD-L1-Therapie oder Pembrolizumab. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratio wird durch Anpassung des Standardfehlers (log Hazard Ratio) berechnet. Der p-Wert aus der ITT-Analyse bleibt erhalten

h: Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Standardtherapie auf eine Behandlung mit einer nachfolgenden anti-PD-1/PD-L1-Therapie oder Pembrolizumab. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratio wird durch Anpassung des Standardfehlers (log Hazard Ratio) berechnet. Der p-Wert aus der ITT-Analyse bleibt erhalten

i: Inverse-probability-of-censoring weighting (IPCW) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Standardtherapie auf eine Behandlung mit einer nachfolgenden anti-PD-1/PD-L1-Therapie oder Pembrolizumab. Das Konfidenzintervall der Hazard Ratio und der p-Wert werden mittels Bootstrap-Methode unter Berücksichtigung des IPCW Ansatzes berechnet

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) - RCT**

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 177	Hauptanalyse Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt vom 19. Februar 2020 noch lebten, 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 von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 19. Februar 2020 noch lebten, 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 19. Februar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention-to-Treat	

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

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

Tabelle 4-23: 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 177						
Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 177 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (87). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Onkologische Folgetherapie oder Tod	153 77 (50,3)	31,6 [13,7; -]	154 132 (85,7)	9,0 [7,0; 10,8]	0,41 [0,31; 0,55]	< 0,001

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 31,6 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab erhalten haben, bei 9,0 Monaten (Tabelle 4-24; Abbildung 4-4).

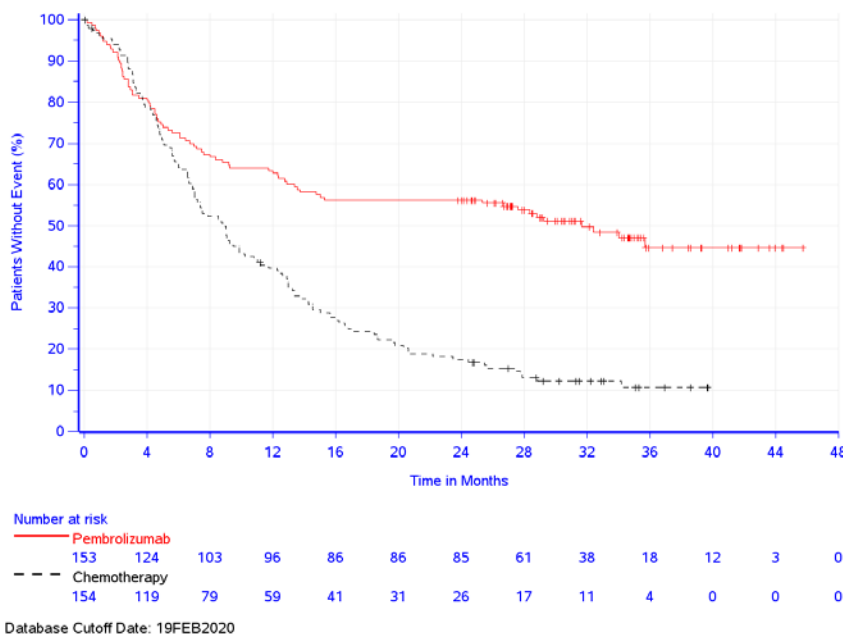


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in der Studie KEYNOTE 177

Ergänzende Analyse

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR [95 % -KI]: 0,33 [0,23; 0,46]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, wurde im Median nicht erreicht. Bei Patienten, die Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab erhalten haben, lag die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie bei 12,4 Monaten (Tabelle 4-25; Abbildung 4-5).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Onkologische Folgetherapie	153 48 (31,4)	Nicht erreicht [35,7; -]		154 101 (65,6)	12,4 [9,0; 13,9]		0,33 [0,23; 0,46]	< 0,001

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

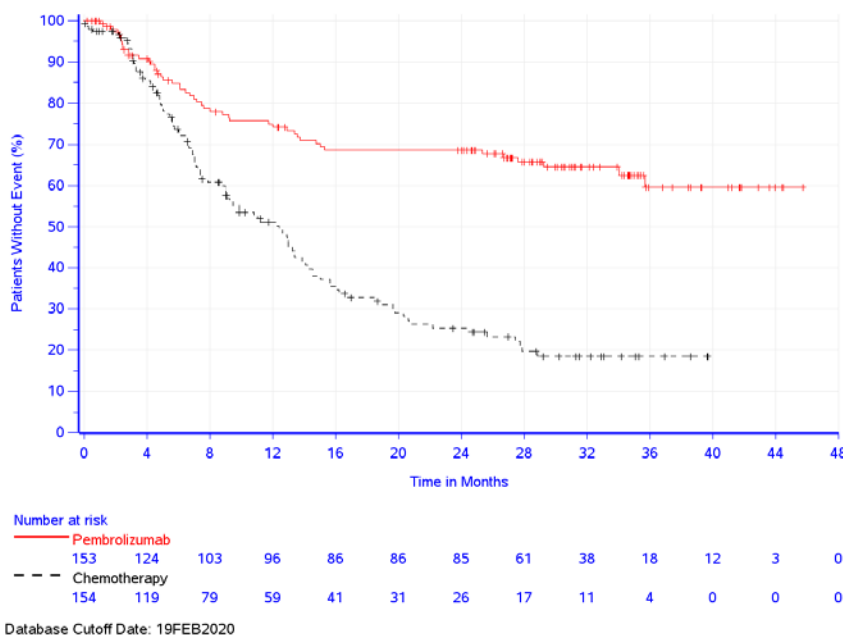


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in der Studie KEYNOTE 177

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-26) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-27) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-26: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 177

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 153	Chemotherapie ^b N ^c = 154
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie ^d	41 (26,8)	95 (61,7)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	7 (4,6)	6 (3,9)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	29 (19,0)	31 (20,1)
Haben keine Folgetherapie erhalten	76 (49,7)	22 (14,3)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020		
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab		
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population		
d: Umfasst Patienten, die gemäß Protokoll auf eine Behandlung mit Pembrolizumab (Cross-Over) gewechselt haben oder die eine Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt haben (Second Course Phase)		

Tabelle 4-27: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 177

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie ^c Subkategorie ^{d e}	Pembrolizumab N ^f = 153	Chemotherapie ^b N ^f = 154
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	41 (26,80)	95 (61,69)
Antineoplastische und Immunmodulierende Therapien	41 (26,80)	95 (61,69)
Pembrolizumab	7 (4,58)	73 (47,40)
Fluorouracil	29 (18,95)	13 (8,44)
Oxaliplatin	24 (15,69)	5 (3,25)
Bevacizumab	20 (13,07)	9 (5,84)
Irinotecan Hydrochlorid	17 (11,11)	10 (6,49)
Capecitabin	7 (4,58)	2 (1,30)
Panitumumab	4 (2,61)	4 (2,60)
Nivolumab	0 (0,00)	6 (3,90)
(unspezifischer) anti-PDL1 Antikörper	1 (0,65)	3 (1,95)
Cetuximab	3 (1,96)	0 (0,00)
Tipiracil Hydrochlorid (+) Trifluridin	1 (0,65)	2 (1,30)
Durvalumab	0 (0,00)	3 (1,95)
anti-ICOS monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)	1 (0,65)	1 (0,65)
Anti-TIM-3 Monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)	1 (0,65)	1 (0,65)
Atezolizumab	0 (0,00)	2 (1,30)
Ipilimumab	0 (0,00)	2 (1,30)
Anti-CD40 monoklonale Antikörper (unspezifiziert)	0 (0,00)	1 (0,65)
Avelumab	0 (0,00)	1 (0,65)
Mitomycin	0 (0,00)	1 (0,65)
Regorafenib	1 (0,65)	0 (0,00)
Temozolomid	0 (0,00)	1 (0,65)
Tipiracil Hydrochlorid	1 (0,65)	0 (0,00)
Tremelimumab	0 (0,00)	1 (0,65)
Sinnesorgane	2 (1,31)	0 (0,00)
Trifluridin	2 (1,31)	0 (0,00)
Verschiedene	23 (15,03)	10 (6,49)
Calciumfolinat	15 (9,80)	6 (3,90)
(L)-Cacliumfolinat	4 (2,61)	4 (2,60)
Folinsäure	4 (2,61)	1 (0,65)

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Kategorie ^c	Pembrolizumab N ^f = 153	Chemotherapie ^b N ^f = 154
Subkategorie ^{d e}		
Natriumfolinat	1 (0,65)	0 (0,00)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Eine spezifische Kategorie erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Spalten nach dem Runden die Inzidenzkriterien im Titel erfüllt. Ein Patient mit mehreren ersten systemischen Folgetherapien innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in der Kategorie gewertet d: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet e: Umfasst Patienten, die gemäß Protokoll auf eine Behandlung mit Pembrolizumab (Cross-Over) gewechselt haben oder die eine Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt haben (Second Course Phase) f: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population Folgende Therapien in der Kategorie 'Verschiedene' wurden mit einer Chemotherapie (z.B. Fluoruracil) kombiniert: Folinsäure, Calciumfolinat, (L)-Calciumfolinat, Natriumfolinat		

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 zu dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 177	Krankheitssymptomatik: Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die acht^a Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 18 Symptomskalen des eEORTC QLQ-CR29 Fragebogens Version 2.1 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, 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. Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-CR29</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 29 Fragen, von denen bis zu drei verschiedene Fragen zu den Funktions- bzw. Symptomskalen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Häufiger Harndrang, Blut und Schleim im Stuhl, Häufiger Stuhlgang, Unkontrollierbarer Harndrang, Schmerzen beim Wasserlassen, Bauchschmerzen, Schmerzen im Analbereich, Blähungen, Trockener Mund, Haarausfall, Geschmacksstörungen, Darmgasentweichungen, Unkontrollierbarer Stuhldrang, Wunde Hautstellen, Peinlichkeitsempfinden, Probleme bei der Stomapflege, Sexuelle Beschwerden Mann und Frau. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (122) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (20). Gesundheitszustand: Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die <u>VAS des eEQ-5D</u> Version 1.1 herangezogen. Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (16). Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der VAS.

Studie	Operationalisierung
	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 (84). 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 In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend zur Hauptanalyse zwei weitere Analysen dargestellt: • <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 gemäß Protokoll dargestellt. Für den EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29 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, die zu Baseline (Woche 0) keinen Wert haben, gehen nicht in die Ereigniszeitanalysen der patientenberichteten Endpunkte ein. 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 ausgefüllten Fragebögen, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Zeitverlauf. Der eEORTC QLQ-C30, eEORTC QLQ-CR29 und eEQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 2/3, 6, 9, 12, 18, 27, 36 und maximal bis Woche 45 oder bis zum Behandlungsende, je nachdem, was zuerst eintritt, sowie 30 Tage nach Therapieabbruch im Rahmen des Safety-Follow-Up erhoben.

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen 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 (9). 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)EORTC QLQ-CR29: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; (e)EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; 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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) 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 177						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-CR29 ^c	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, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe. c: Dies umfasst die Darstellung der Symptomskalen Häufiger Harndrang, Blut und Schleim im Stuhl, Häufiger Stuhlgang, Unkontrollierbarer Harndrang, Schmerzen beim Wasserlassen, Bauchschmerzen, Schmerzen im Analbereich, Blähungen, Trockener Mund, Haarausfall, Geschmacksstörungen, Darmgasentweichungen, Unkontrollierbarer Stuhldrang, Wunde Hautstellen, Peinlichkeitsempfinden, Probleme bei der Stomapflege, Sexuelle Beschwerden Mann und Frau EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; 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/EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS sind prinzipiell positiv zu bewerten. Ab Woche 27 lag die Rücklaufquote im Kontrollarm bis zum Studienende unter 70 %. Fehlende Werte lassen sich zum größten Teil durch Krankheitsprogression erklären. Eine detaillierte Übersicht über die Rücklaufquoten inklusive der Gründe für das Fehlen von Werten der patientenberichteten

Fragebögen EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS sind in Anhang 4-G dargestellt.

Das Verzerrungspotential 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**Zeit bis zur ersten Verschlechterung**

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	141	85 (60,3)	2,1 [1,4; 3,0]	131	97 (74,0)	1,4 [0,7; 1,6]	0,62 [0,46; 0,83]	0,001
Übelkeit und Erbrechen	141	50 (35,5)	Nicht erreicht [10,2; -]	131	82 (62,6)	2,1 [1,4; 3,8]	0,37 [0,26; 0,54]	< 0,001
Schmerzen	141	60 (42,6)	10,3 [4,2; -]	131	66 (50,4)	3,3 [2,1; 8,1]	0,68 [0,48; 0,97]	0,032
Atemnot	141	53 (37,6)	11,0 [8,3; -]	131	59 (45,0)	6,2 [3,7; -]	0,65 [0,45; 0,94]	0,024
Schlaflosigkeit	141	56 (39,7)	10,4 [6,2; -]	131	47 (35,9)	10,3 [5,4; -]	1,01 [0,69; 1,50]	0,943
Appetitverlust	141	50 (35,5)	10,8 [8,5; -]	131	66 (50,4)	3,9 [2,0; 7,1]	0,49 [0,34; 0,71]	< 0,001
Verstopfung	141	31 (22,0)	11,1 [-; -]	131	49 (37,4)	10,2 [5,1; -]	0,46 [0,29; 0,73]	< 0,001
Diarrhoe	141	56 (39,7)	10,4 [8,3; -]	131	72 (55,0)	2,7 [1,6; 5,3]	0,52 [0,36; 0,74]	< 0,001
EORTC QLQ-CR29 Symptomskalen (10 Punkte)								
Häufiger Harndrang	139	63 (45,3)	8,3 [4,2; -]	132	65 (49,2)	3,9 [2,2; 10,6]	0,77 [0,55; 1,10]	0,150
Blut und Schleim im Stuhl	139	26 (18,7)	Nicht erreicht [-; -]	132	36 (27,3)	Nicht erreicht [9,0; -]	0,56 [0,33; 0,93]	0,024
Häufiger Stuhlgang	139	62 (44,6)	8,5 [6,6; -]	132	76 (57,6)	3,2 [2,4; 5,6]	0,59 [0,42; 0,82]	0,002
Unkontrollierbarer Harndrang	139	24 (17,3)	Nicht erreicht [10,8; -]	132	22 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,48; 1,55]	0,619
Schmerzen beim Wasserlassen	139	19 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	132	20 (15,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,42; 1,50]	0,482
Bauchschmerzen	139	45 (32,4)	Nicht erreicht [-; -]	132	55 (41,7)	6,5 [4,8; 10,6]	0,67 [0,45; 0,99]	0,045
Schmerzen im Analbereich	139	33 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	132	61 (46,2)	5,1 [3,0; 9,9]	0,41 [0,27; 0,63]	< 0,001
Blähungen	139	46 (33,1)	Nicht erreicht [10,4; -]	132	46 (34,8)	10,6 [5,3; -]	0,85 [0,56; 1,29]	0,447
Trockener Mund	139	66 (47,5)	8,2 [4,2; -]	132	78 (59,1)	2,5 [1,4; 3,7]	0,61 [0,44; 0,85]	0,003
Haarausfall	139	32 (23,0)	Nicht erreicht [10,6; -]	132	86 (65,2)	2,3 [1,9; 2,8]	0,22 [0,15; 0,34]	< 0,001
Geschmacksstörungen	139	40 (28,8)	Nicht erreicht [10,6; -]	132	88 (66,7)	1,9 [1,5; 2,5]	0,28 [0,19; 0,41]	< 0,001
Darmgasentweichungen	139	56 (40,3)	9,2 [6,1; -]	132	57 (43,2)	8,4 [3,3; -]	0,79 [0,55; 1,15]	0,219
Unkontrollierbarer Stuhldrang	139	28 (20,1)	10,8 [10,7; -]	132	31 (23,5)	Nicht erreicht [9,9; -]	0,75 [0,45; 1,25]	0,272
Wunde Hautstellen	139	42 (30,2)	Nicht erreicht [10,3; -]	132	65 (49,2)	3,7 [2,8; 6,5]	0,41 [0,28; 0,61]	< 0,001
Peinlichkeitsempfinden	139	33 (23,7)	Nicht erreicht [10,8; -]	132	37 (28,0)	Nicht erreicht [8,7; -]	0,74 [0,46; 1,19]	0,217
Probleme bei der Stomapflege	24	7 (29,2)	Nicht erreicht [6,2; -]	21	4 (19,0)	Nicht erreicht [6,0; -]	1,38 [0,40; 4,73]	0,606

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}
Sexuelle Beschwerden Mann	64	24 (37,5)	Nicht erreicht [6,2; -]	68	22 (32,4)	Nicht erreicht [8,5; -]	1,00 [0,56; 1,78]	0,995
Sexuelle Beschwerden Frau	67	9 (13,4)	Nicht erreicht [10,6; -]	59	8 (13,6)	Nicht erreicht [10,3; -]	0,71 [0,26; 1,92]	0,502
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	142	61 (43,0)	8,3 [3,1; -]	133	75 (56,4)	2,9 [2,1; 4,4]	0,63 [0,45; 0,88]	0,007
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	142	54 (38,0)	Nicht erreicht [6,6; -]	133	71 (53,4)	3,6 [2,6; 6,2]	0,59 [0,42; 0,85]	0,004

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline
d: 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 und EORTC QLQ-CR29 bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte für die EQ-5D VAS
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

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]: 0,62 [0,46; 0,83]; $p = 0,001$), Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,26; 0,54]; $p < 0,001$), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,48; 0,97]; $p = 0,032$), Atemnot (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,94]; $p = 0,024$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,34; 0,71]; $p < 0,001$), Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,73]; $p < 0,001$) sowie Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-30, Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-13). Die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-30, Abbildung 4-10).

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-CR29 in den Symptomskalen Blut und Schleim im Stuhl (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,33; 0,93]; $p = 0,024$), Häufiger Stuhlgang (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,42; 0,82]; $p = 0,002$), Bauchschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,45; 0,99]; $p = 0,045$), Schmerzen im Analbereich (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,27; 0,63]; $p < 0,001$), Trockener Mund (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85]; $p = 0,003$), Haarausfall (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,15; 0,34]; $p < 0,001$), Geschmacksstörungen (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,19; 0,41]; $p < 0,001$), sowie Wunde Hautstellen (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,28; 0,61]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-30, Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-27). Die übrigen Symptomskalen des

EORTC QLQ-CR29 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-30, Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-31).

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 [0,45; 0,88]; $p = 0,007$) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,42; 0,85]; $p = 0,004$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-30, Abbildung 4-32 bis Abbildung 4-33).

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

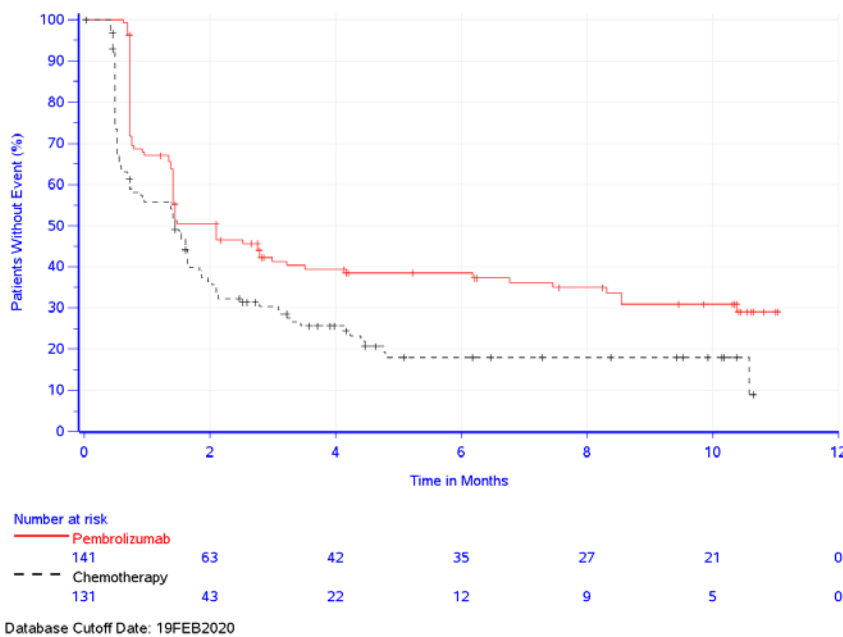


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

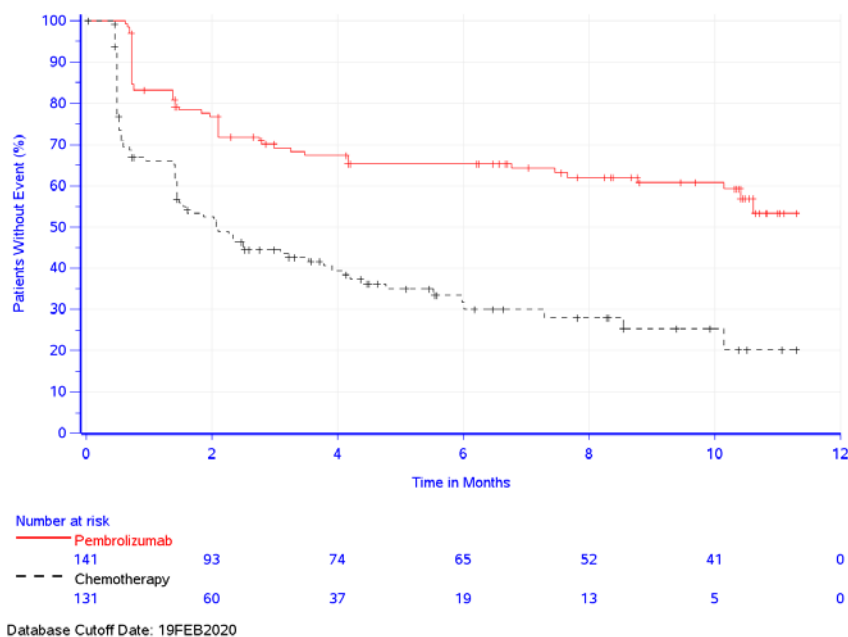


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

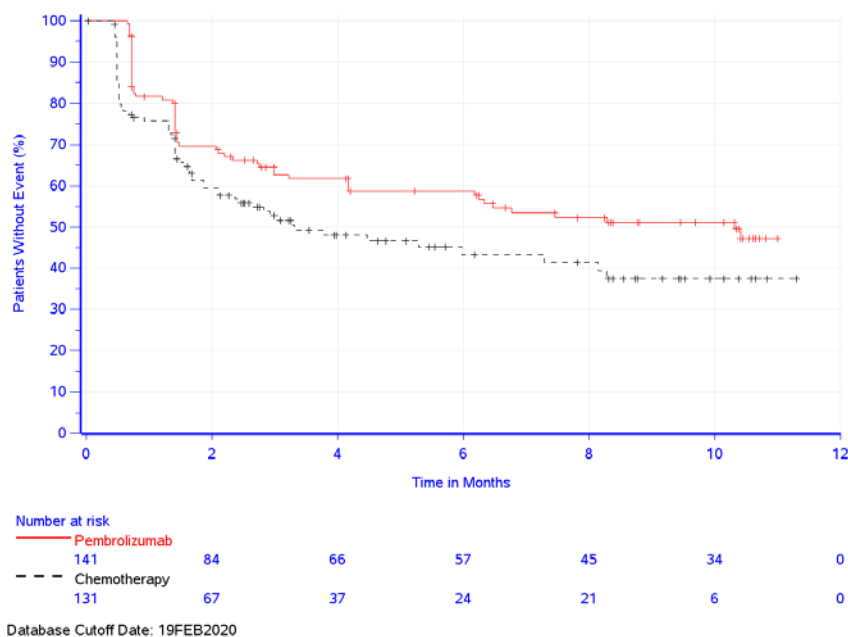


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

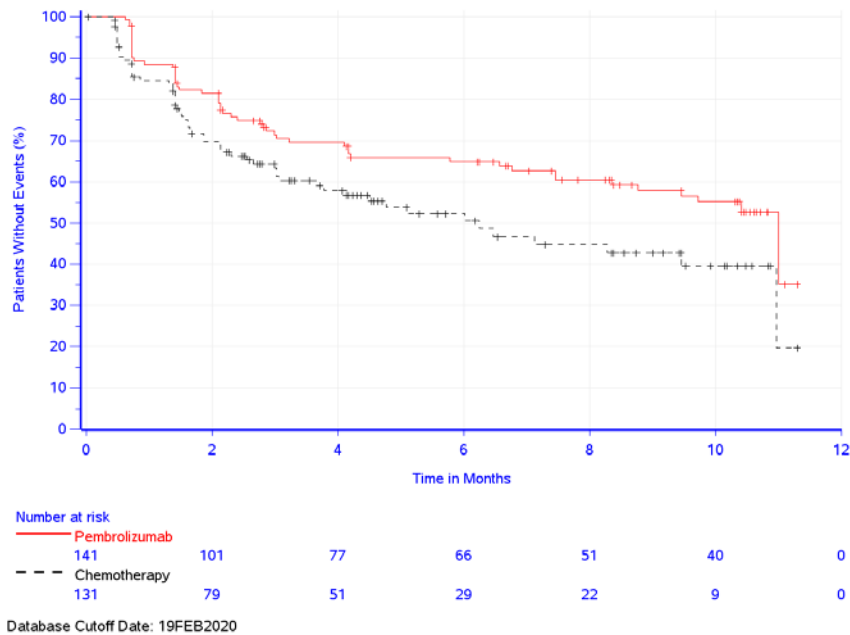


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

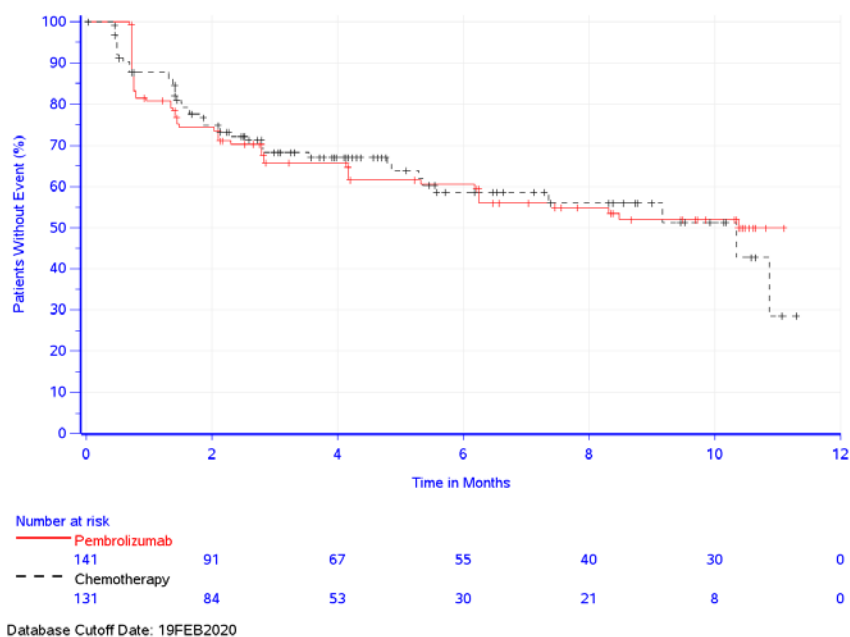


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

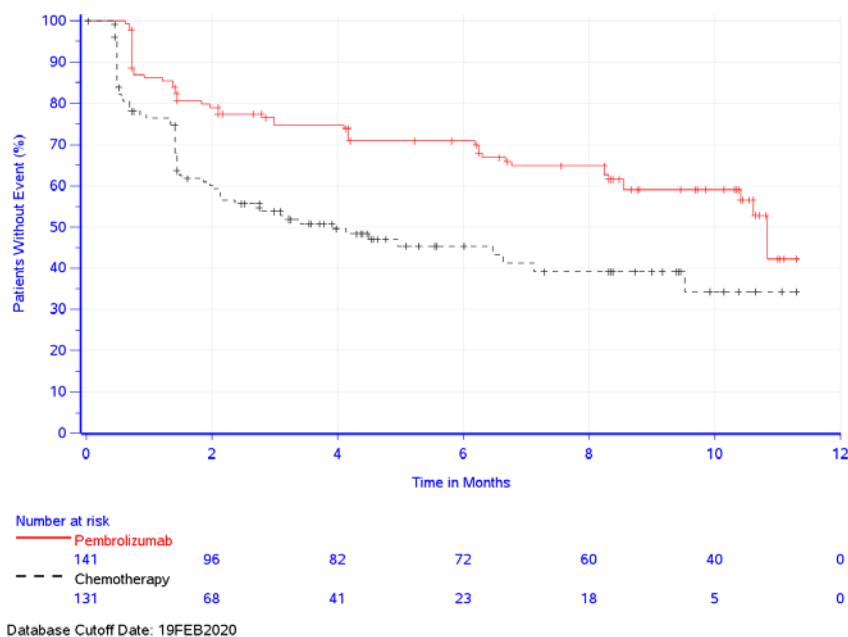


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

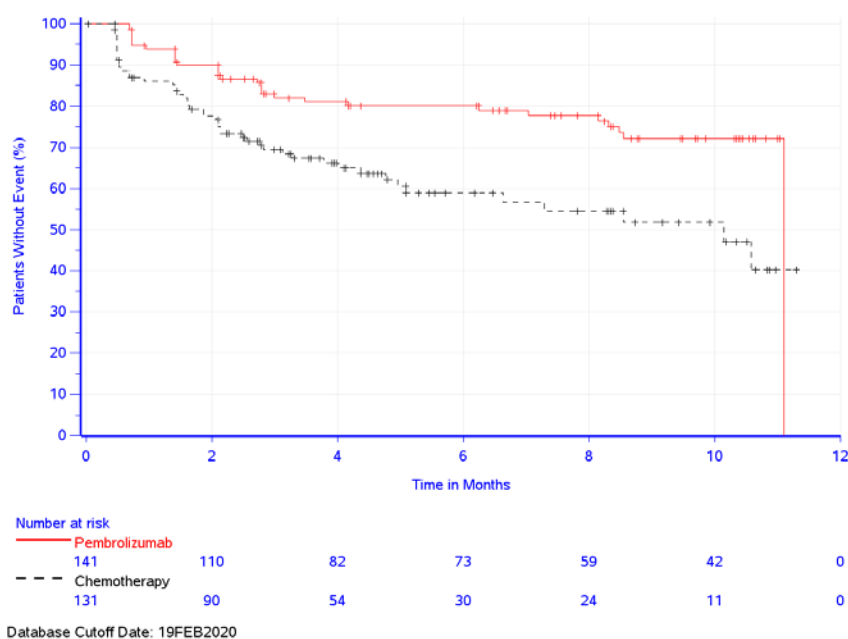


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

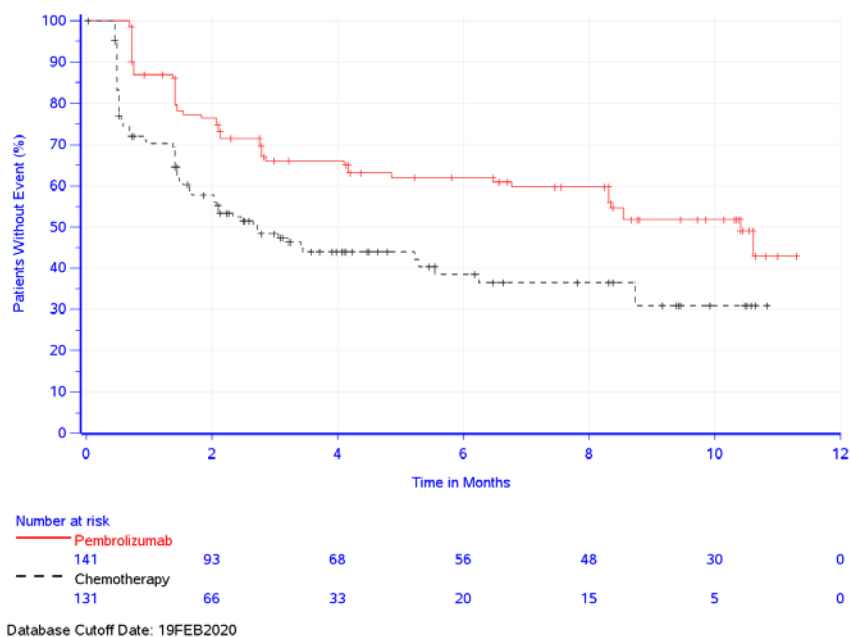


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

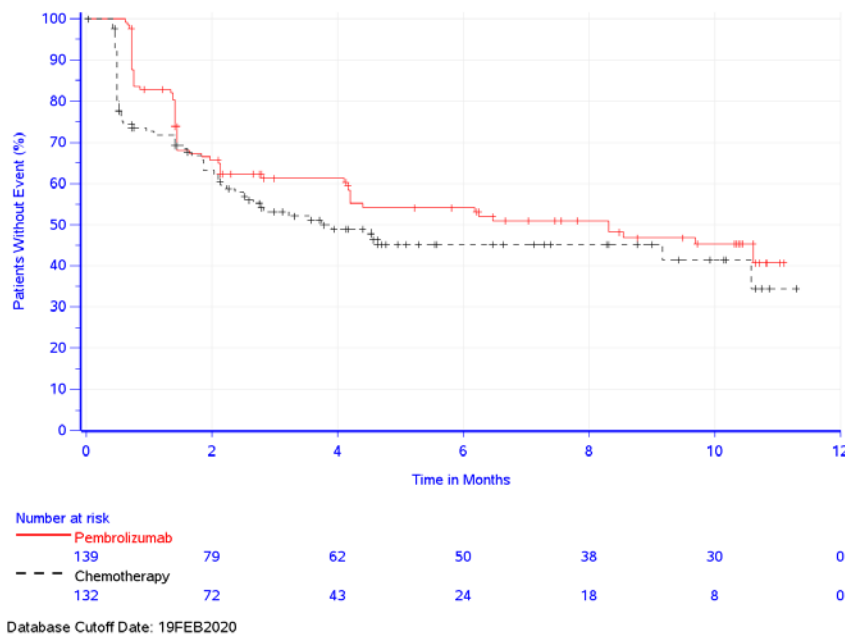
Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-CR29

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Häufiger Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

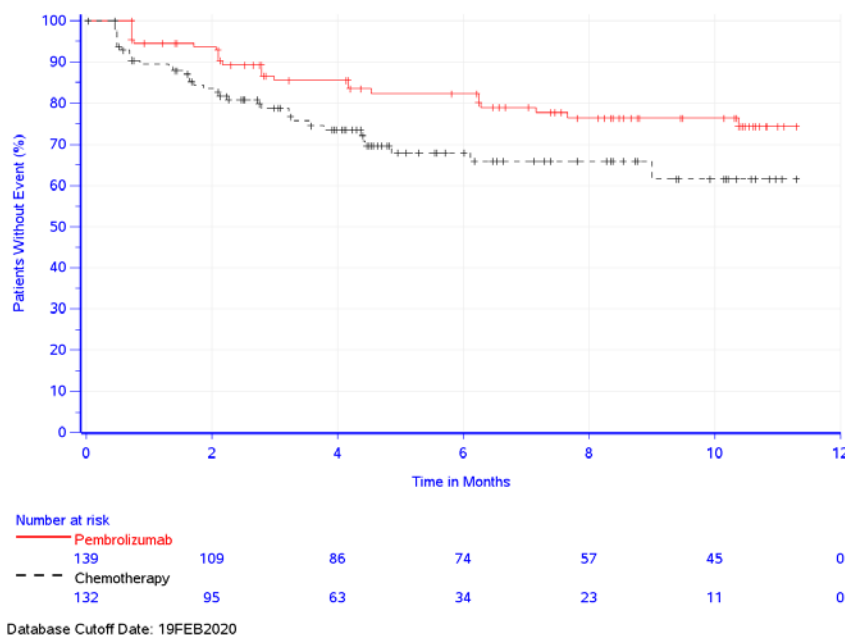


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

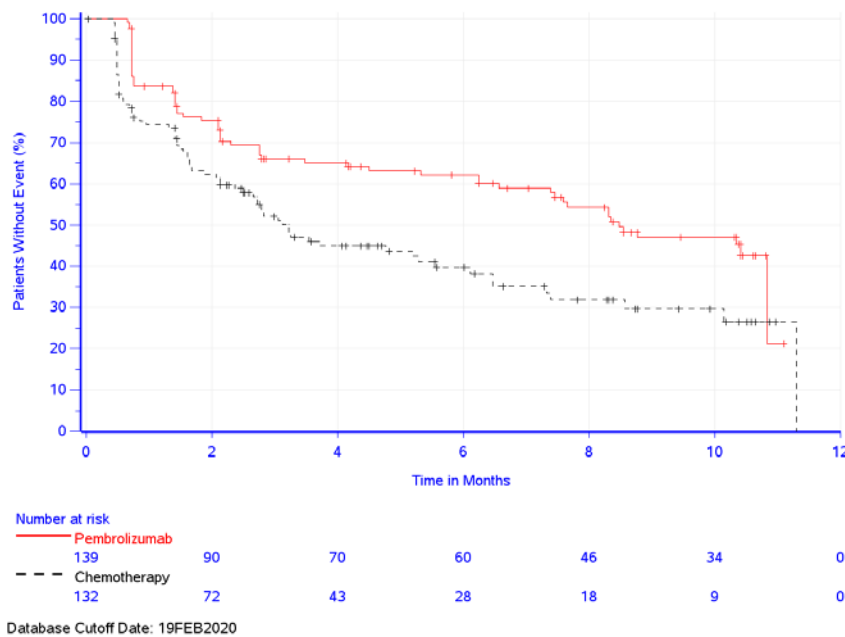


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Häufiger Stuhlgang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

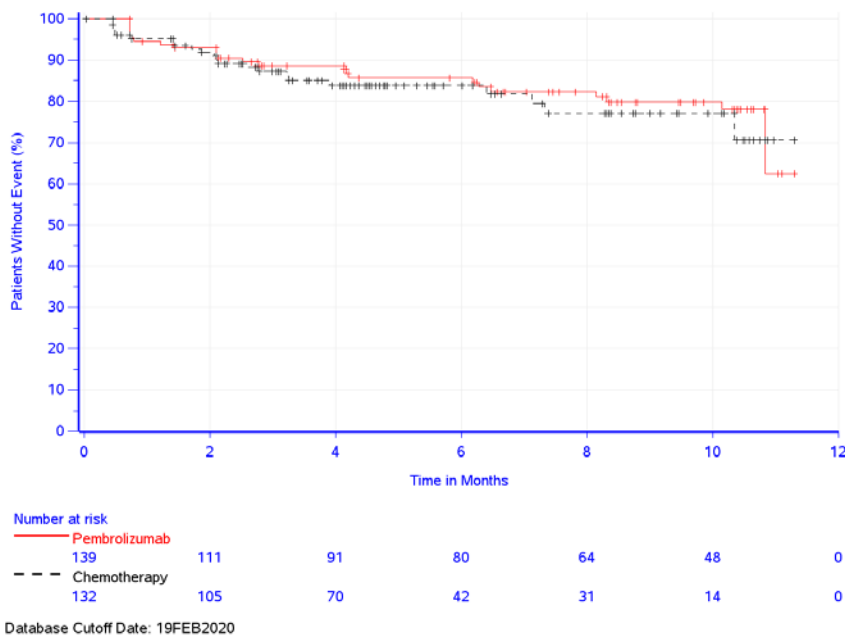


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

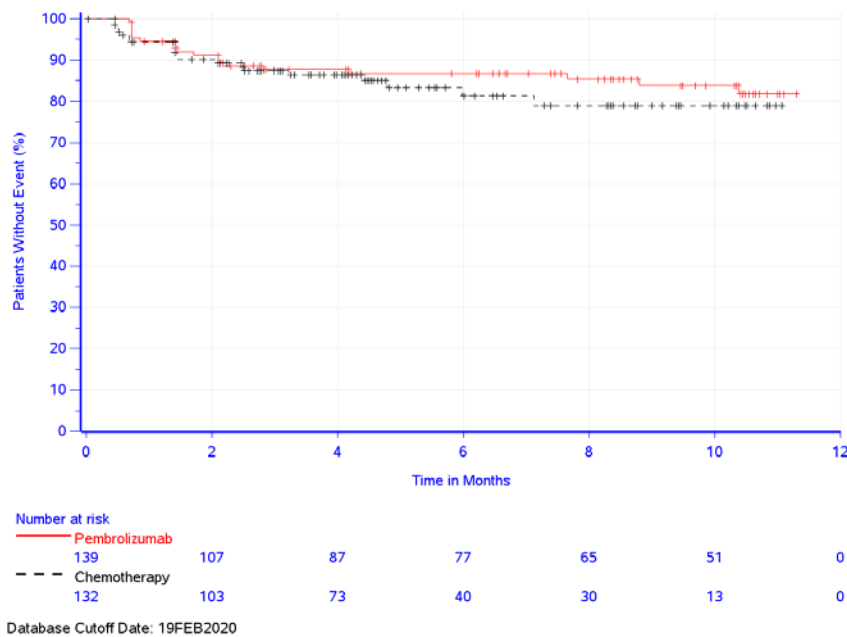


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

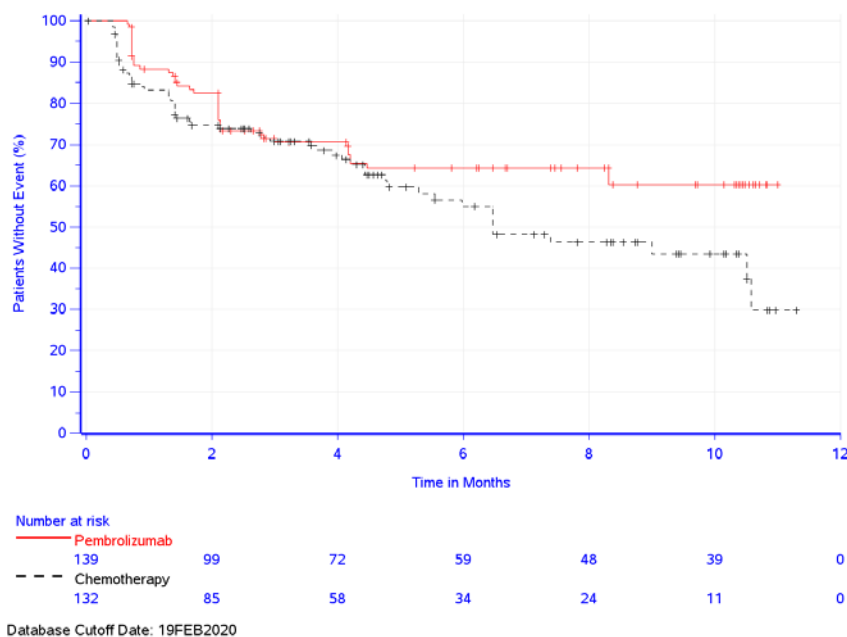


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Bauchschmerzen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

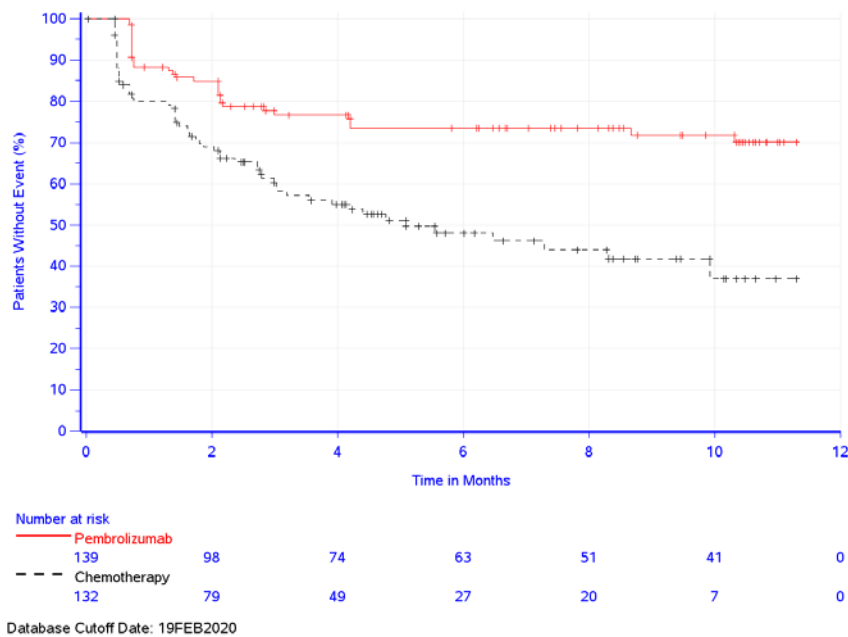


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzen im Analbereich des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

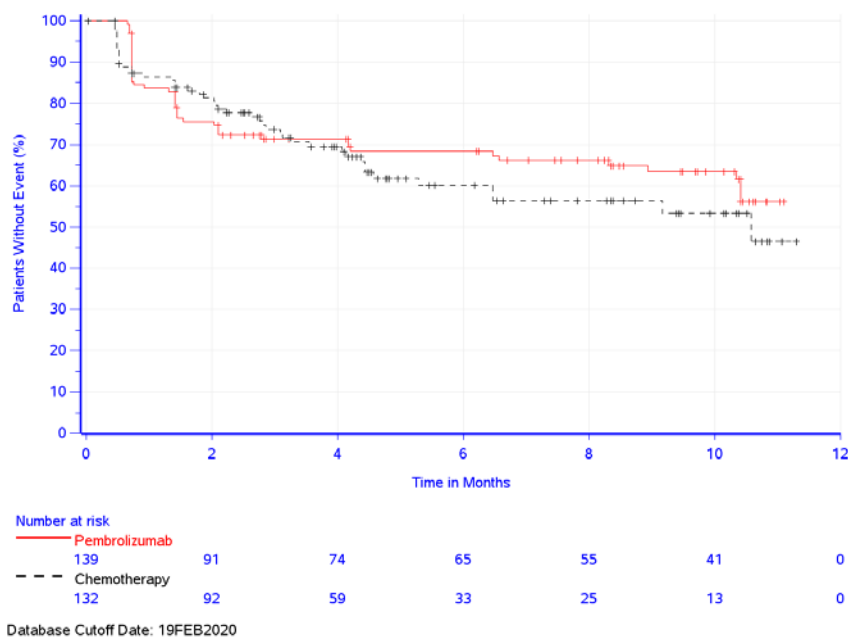


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Blähungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

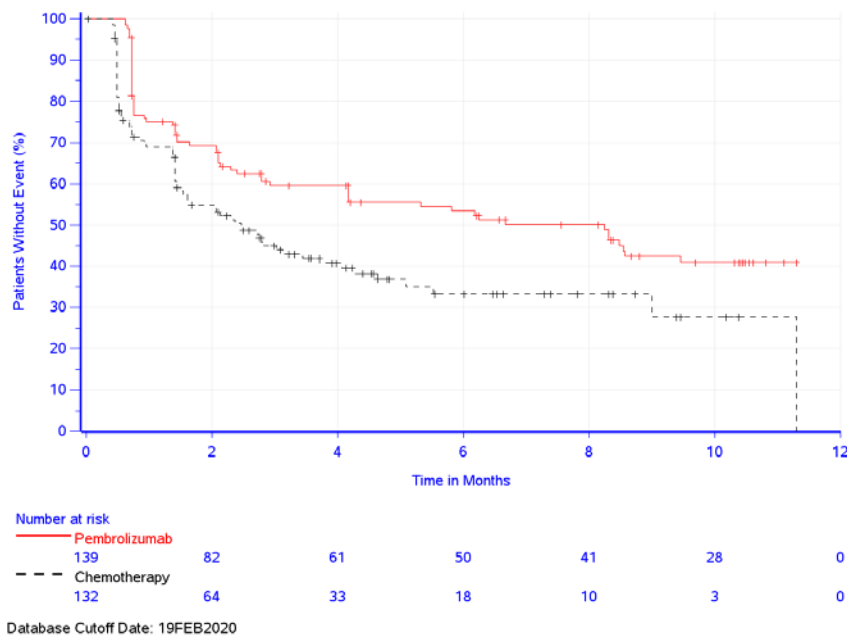


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Trockener Mund des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

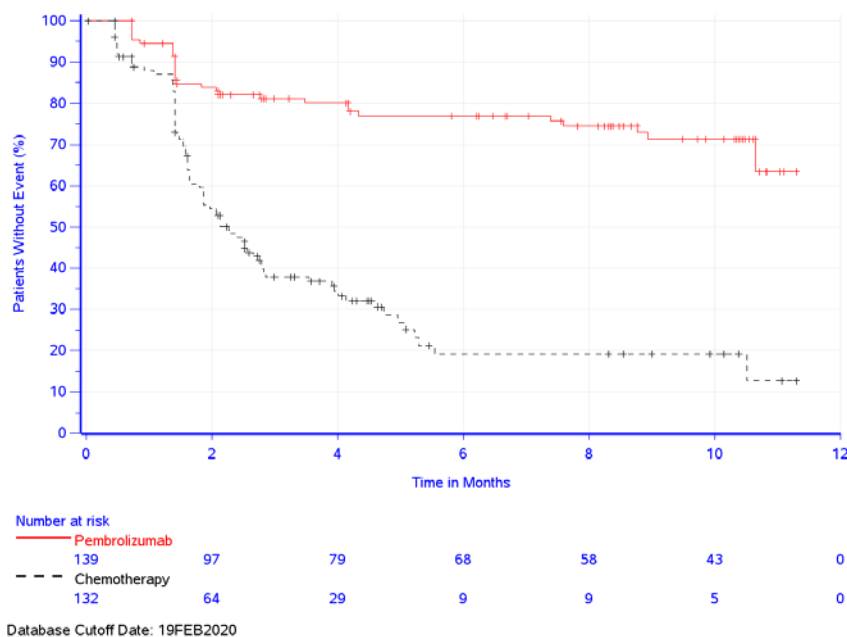


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

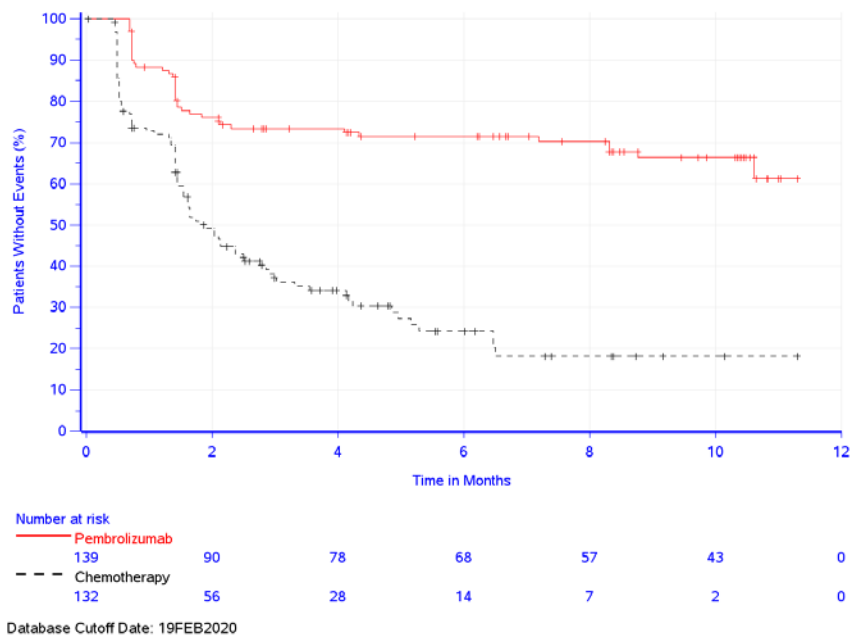


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

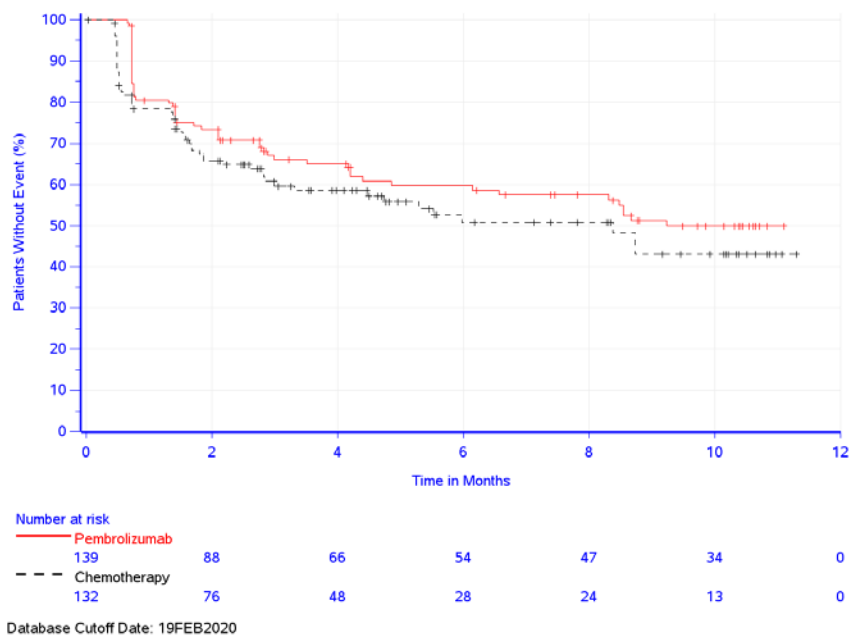


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Darmgasentweichungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

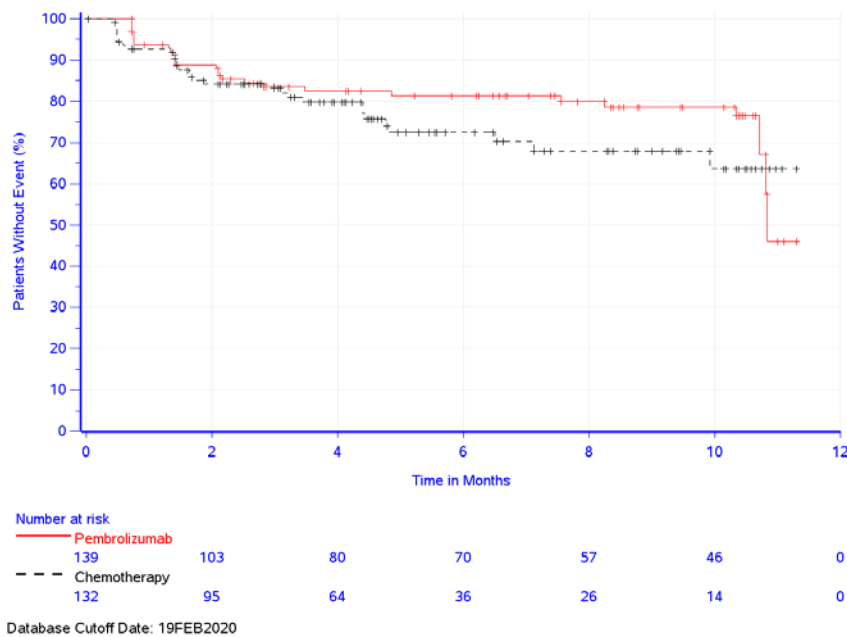


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

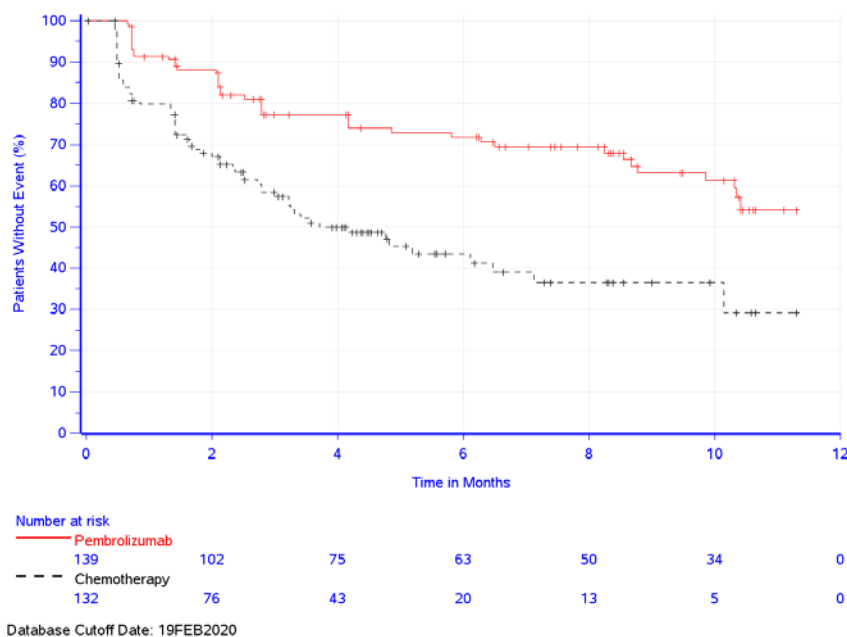


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Wunde Hautstellen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

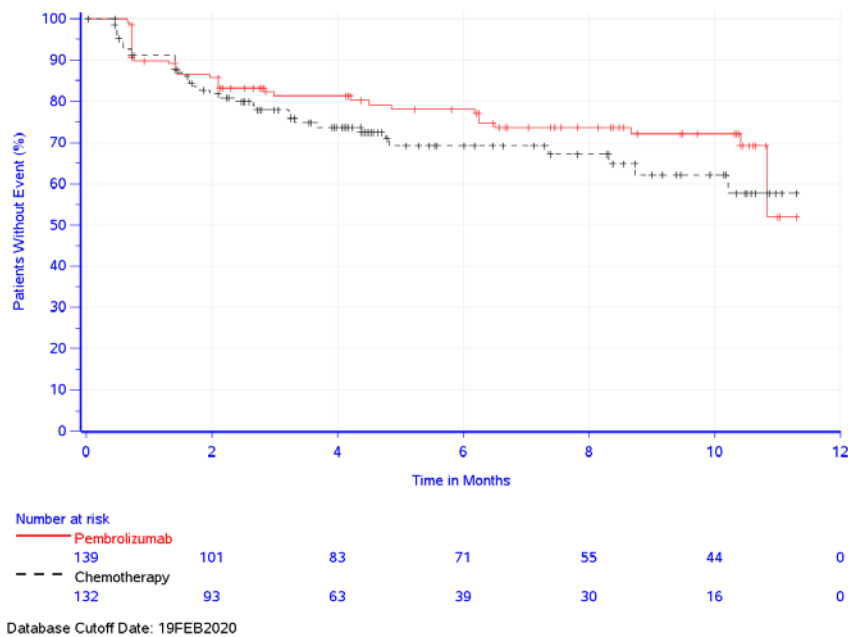


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Schmerzempfinden des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

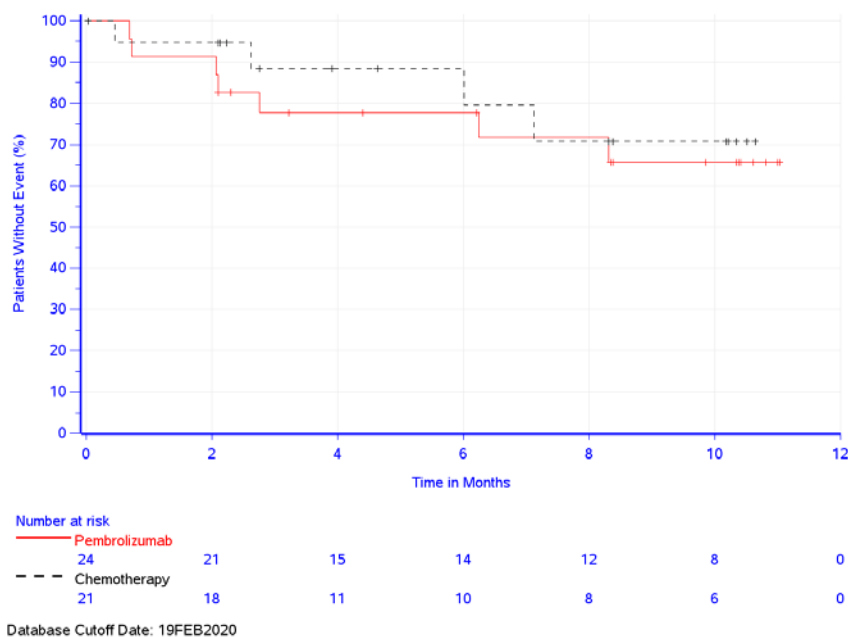


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Probleme bei der Stomapflege des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

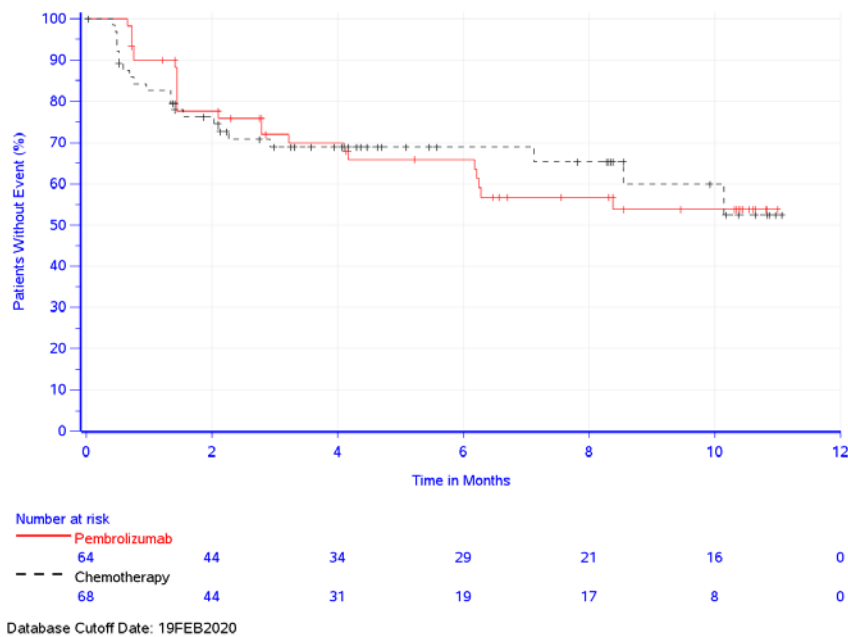


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

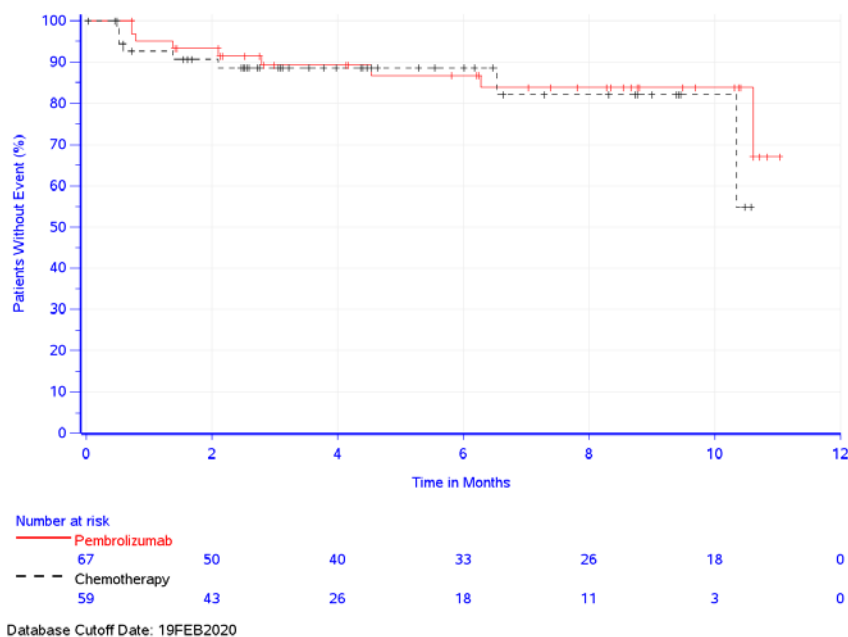


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

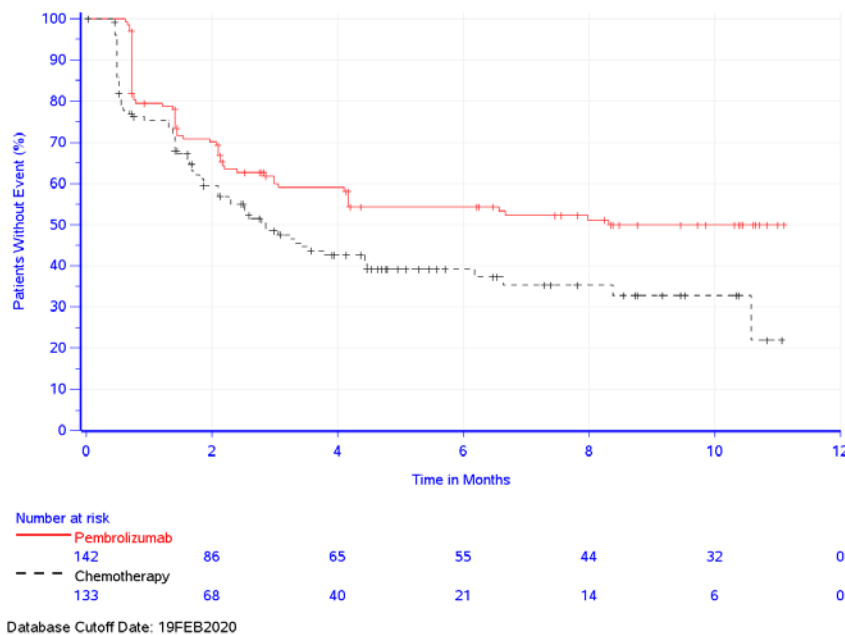
Kaplan-Meier-Kurven für die EQ-5D VAS

Abbildung 4-32: 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 177

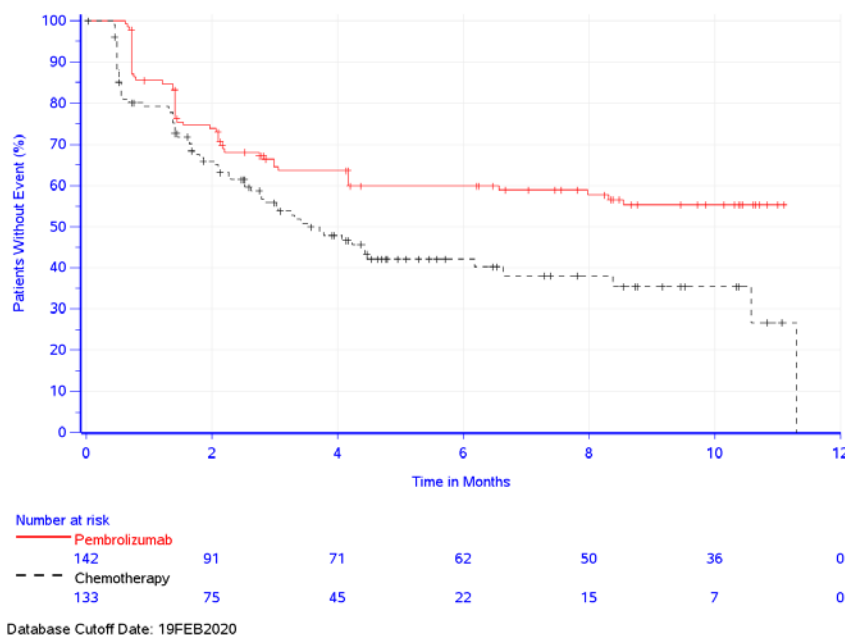


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) in der Studie KEYNOTE 177

Ergänzende Analysen**Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I)**

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{g,h}
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	141	64 (45,4)	8,5 [3,2; -]	131	87 (66,4)	1,9 [1,4; 3,1]	0,48 [0,35; 0,67]	< 0,001
Übelkeit und Erbrechen	141	28 (19,9)	Nicht erreicht [-; -]	131	63 (48,1)	6,0 [3,2; 10,5]	0,29 [0,18; 0,45]	< 0,001
Schmerzen	141	40 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	131	53 (40,5)	9,0 [4,5; -]	0,55 [0,36; 0,83]	0,004
Atemnot	141	41 (29,1)	11,0 [10,6; -]	131	40 (30,5)	11,0 [6,5; -]	0,72 [0,46; 1,12]	0,150
Schlaflosigkeit	141	37 (26,2)	Nicht erreicht [10,6; -]	131	31 (23,7)	10,9 [9,5; -]	0,96 [0,59; 1,55]	0,852
Appetitverlust	141	32 (22,7)	Nicht erreicht [10,8; -]	131	48 (36,6)	10,5 [6,5; 11,0]	0,45 [0,29; 0,71]	< 0,001
Verstopfung	141	17 (12,1)	11,1 [11,1; -]	131	37 (28,2)	10,6 [10,2; -]	0,32 [0,18; 0,58]	< 0,001
Diarrhoe	141	36 (25,5)	10,8 [10,6; -]	131	55 (42,0)	8,7 [4,1; -]	0,44 [0,29; 0,68]	< 0,001
EORTC QLQ-CR29 Symptomskalen (10 Punkte)								
Häufiger Harndrang	139	42 (30,2)	Nicht erreicht [10,3; -]	132	42 (31,8)	10,6 [9,2; -]	0,80 [0,52; 1,23]	0,302
Blut und Schleim im Stuhl	139	12 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	132	24 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,19; 0,77]	0,007
Häufiger Stuhlgang	139	38 (27,3)	10,8 [10,4; -]	132	51 (38,6)	10,2 [6,5; 11,3]	0,56 [0,37; 0,86]	0,008
Unkontrollierbarer Harndrang	139	14 (10,1)	Nicht erreicht [10,7; -]	132	17 (12,9)	Nicht erreicht [10,3; -]	0,62 [0,30; 1,27]	0,193
Schmerzen beim Wasserlassen	139	11 (7,9)	Nicht erreicht [10,8; -]	132	11 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,33; 1,81]	0,558
Bauchschmerzen	139	23 (16,5)	11,0 [-; -]	132	34 (25,8)	10,6 [9,0; -]	0,52 [0,31; 0,89]	0,017
Schmerzen im Analbereich	139	16 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	132	42 (31,8)	10,6 [7,3; -]	0,26 [0,14; 0,46]	< 0,001
Blähungen	139	26 (18,7)	Nicht erreicht [-; -]	132	35 (26,5)	Nicht erreicht [9,2; -]	0,57 [0,34; 0,95]	0,032
Trockener Mund	139	44 (31,7)	10,8 [9,5; -]	132	61 (46,2)	8,7 [3,4; 10,9]	0,55 [0,37; 0,81]	0,003
Haarausfall	139	26 (18,7)	Nicht erreicht [10,6; -]	132	83 (62,9)	2,5 [2,1; 3,5]	0,18 [0,12; 0,29]	< 0,001
Geschmacksstörungen	139	29 (20,9)	11,1 [11,1; -]	132	75 (56,8)	2,9 [2,0; 5,0]	0,24 [0,16; 0,38]	< 0,001
Darmgasentweichungen	139	32 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	132	40 (30,3)	Nicht erreicht [8,7; -]	0,60 [0,38; 0,96]	0,035
Unkontrollierbarer Stuhldrang	139	21 (15,1)	10,8 [10,7; -]	132	21 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,46; 1,56]	0,597
Wunde Hautstellen	139	31 (22,3)	Nicht erreicht [10,4; -]	132	48 (36,4)	8,4 [4,8; -]	0,40 [0,25; 0,64]	< 0,001
Peinlichkeitsempfinden	139	27 (19,4)	Nicht erreicht [10,8; -]	132	26 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,51; 1,51]	0,637
Probleme bei der Stomapflege	24	4 (16,7)	Nicht erreicht [10,6; -]	21	4 (19,0)	Nicht erreicht [6,0; -]	0,71 [0,18; 2,88]	0,634

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis ^d		Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten	Patienten mit Ereignis ^d		Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten	Hazard Ratio ^f	p-Wert ^{f,g}
	N ^c	n (%)	[95 %-KI]	N ^c	n (%)	[95 %-KI]		
Sexuelle Beschwerden Mann	64	15 (23,4)	Nicht erreicht [10,6; -]	68	15 (22,1)	Nicht erreicht [10,2; -]	0,91 [0,44; 1,87]	0,801
Sexuelle Beschwerden Frau	67	5 (7,5)	Nicht erreicht [10,6; -]	59	7 (11,9)	Nicht erreicht [10,3; -]	0,35 [0,10; 1,22]	0,100
EQ-5D (7 Punkte)								
VAS	142	41 (28,9)	Nicht erreicht [-; -]	133	61 (45,9)	6,2 [4,2; 11,3]	0,54 [0,36; 0,81]	0,003
EQ-5D (10 Punkte)								
VAS	142	36 (25,4)	Nicht erreicht [-; -]	133	57 (42,9)	6,7 [4,6; 10,6]	0,49 [0,32; 0,75]	< 0,001

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline
d: Die bestätigte Verschlechterung (Definition_I) 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 und EORTC QLQ-CR29 bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte für die EQ-5D VAS mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung. Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren Erhebung verschlechtert.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

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]: 0,48 [0,35; 0,67]; $p < 0,001$), Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,18; 0,45]; $p < 0,001$), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,36; 0,83]; $p = 0,004$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,29; 0,71]; $p < 0,001$), Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,18; 0,58]; $p < 0,001$) sowie Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,29; 0,68]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-31, Abbildung 4-34 bis Abbildung 4-41). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Definition I) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-31, Abbildung 4-37 und Abbildung 4-38).

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-CR29 in den Symptomskalen Blut und Schleim im Stuhl (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,19; 0,77]; $p = 0,007$), Häufiger Stuhlgang (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,86]; $p = 0,008$), Bauchschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,89]; $p = 0,017$), Schmerzen im Analbereich (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,14; 0,46]; $p < 0,001$), Blähungen (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,34; 0,95]; $p = 0,032$), Trockener Mund (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,37; 0,81]; $p = 0,003$), Haarausfall (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,12; 0,29]; $p < 0,001$), Geschmacksstörungen (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,16; 0,38]; $p < 0,001$), Darmgasentweichungen (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,38; 0,96]; $p = 0,035$)

sowie Wunde Hautstellen (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,25; 0,64]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-31, Abbildung 4-43 bis Abbildung 4-55). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-CR29 zeigen für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Definition I) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-31, Abbildung 4-42 bis Abbildung 4-59).

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]: 0,54 [0,36; 0,81]; $p = 0,003$) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,32; 0,75]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-31, Abbildung 4-60 und Abbildung 4-61).

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

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

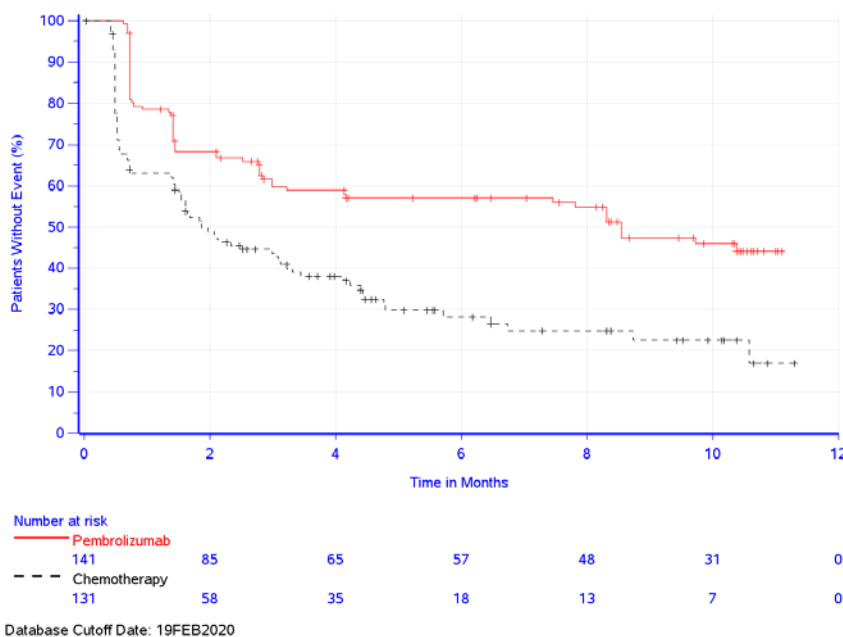


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

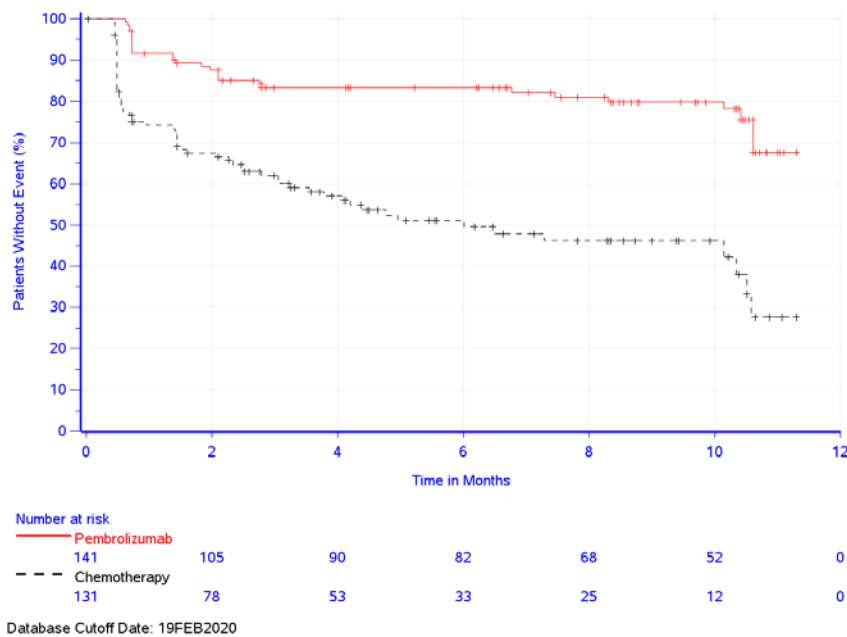


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

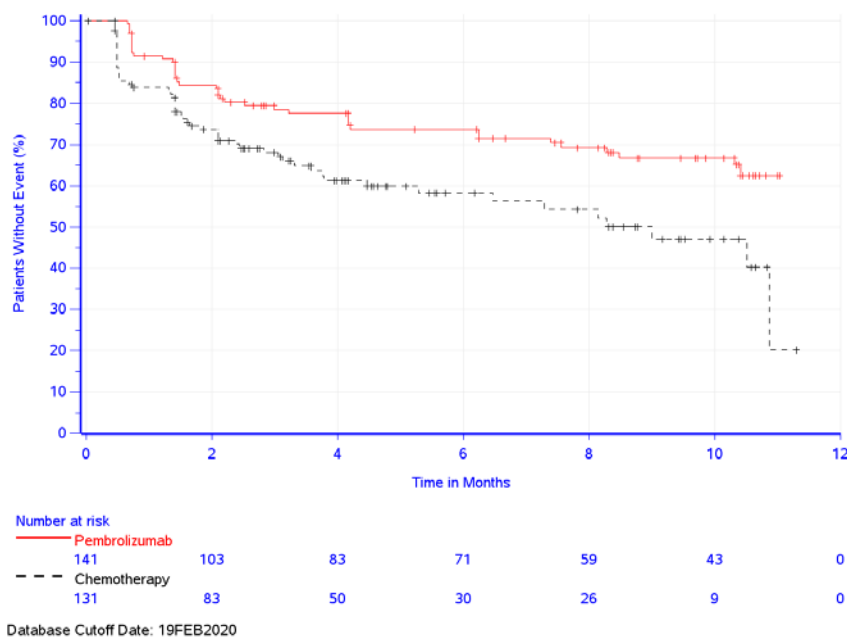


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

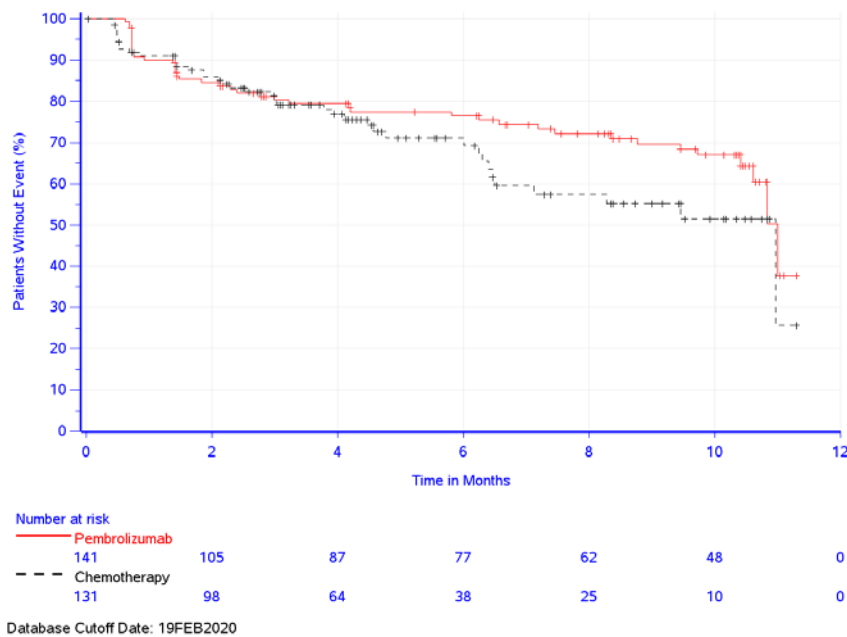


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

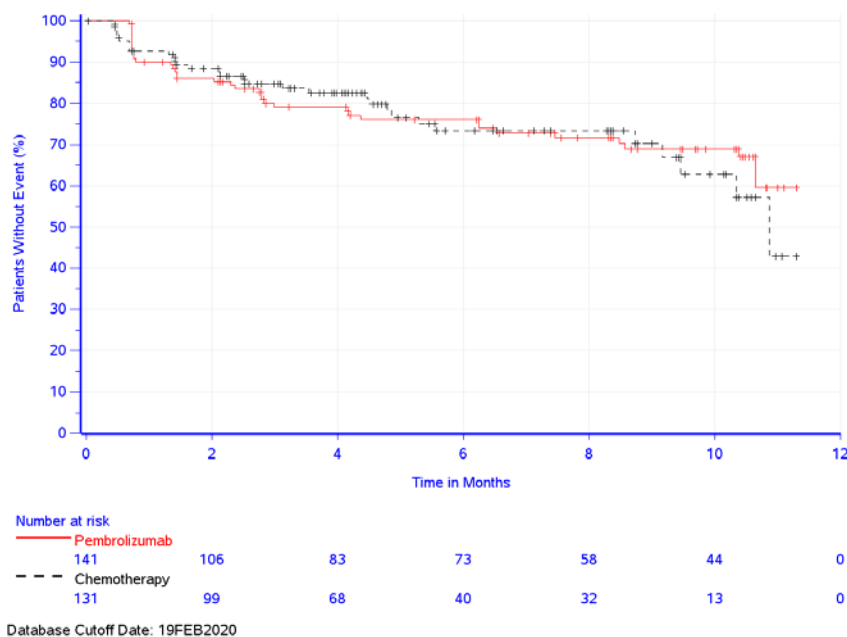


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

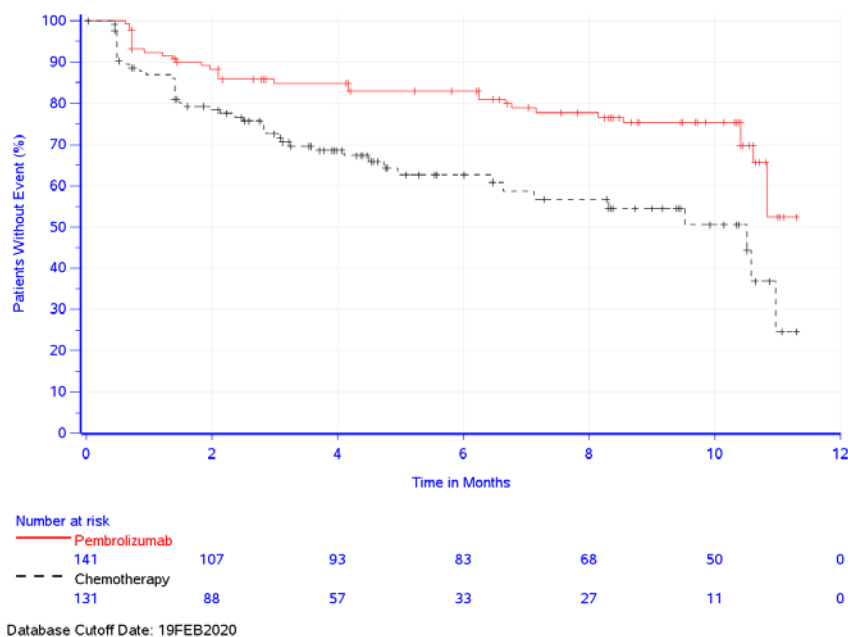


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

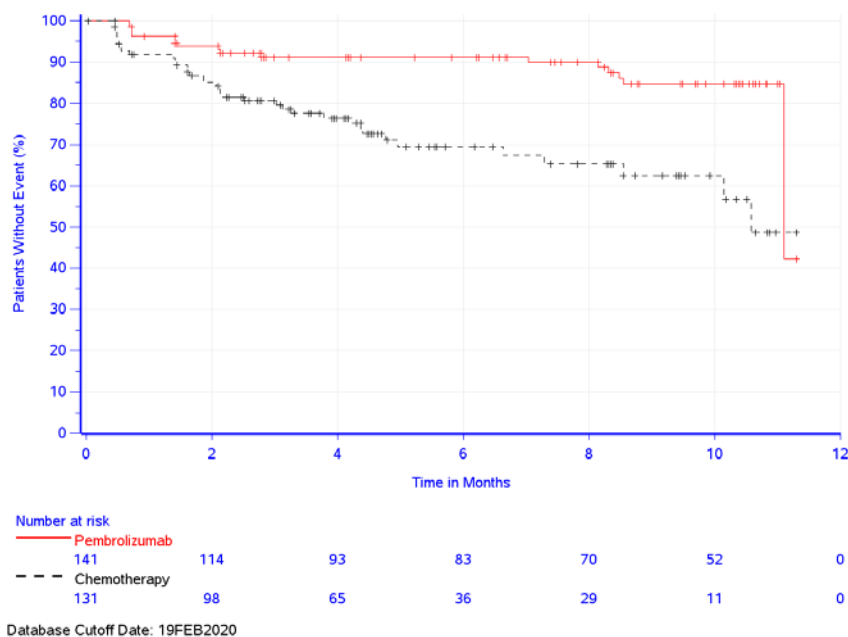


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

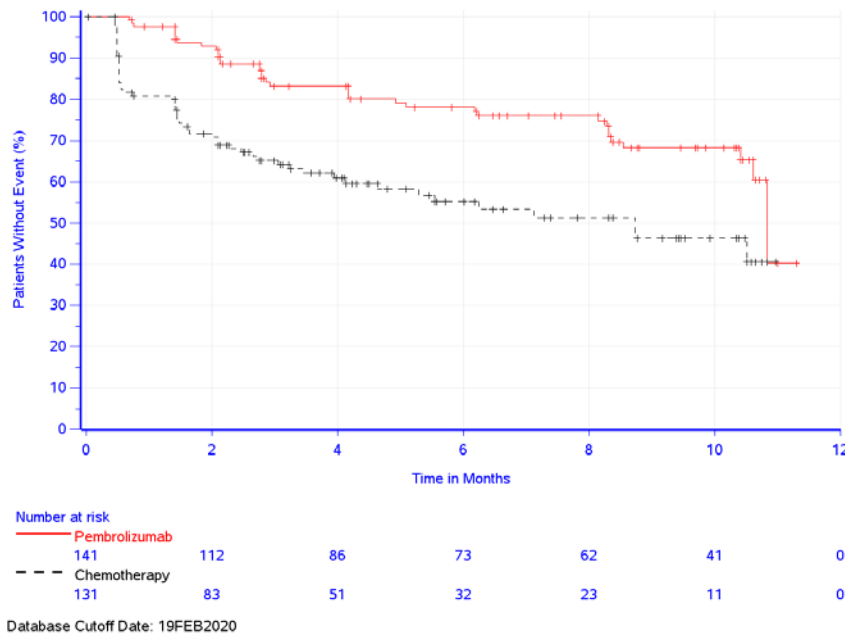


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des EORTC QLQ-CR29

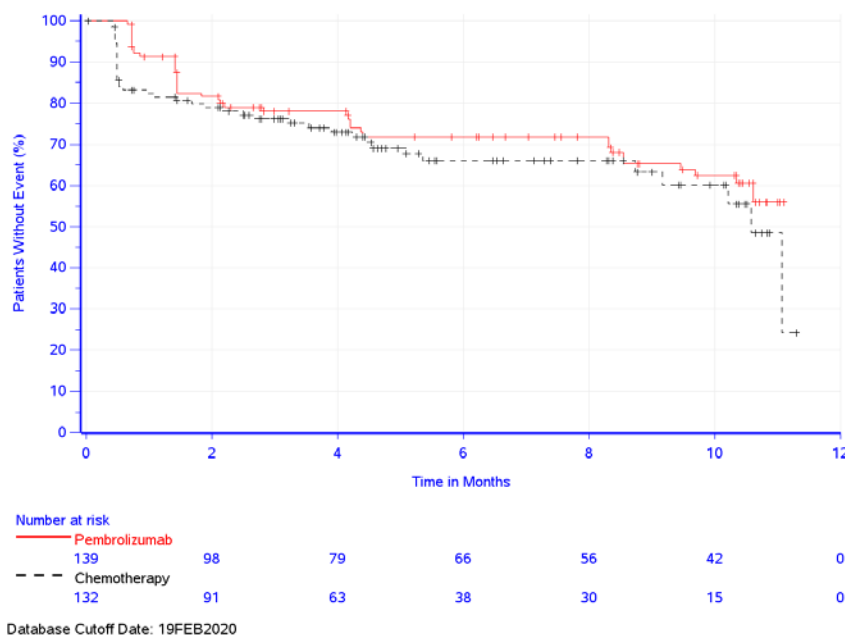


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Häufiger Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

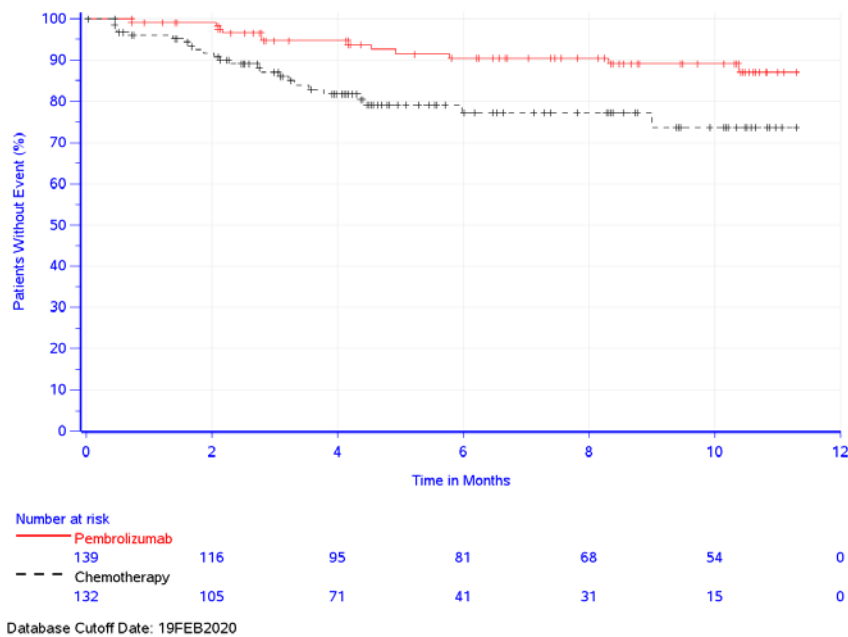


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

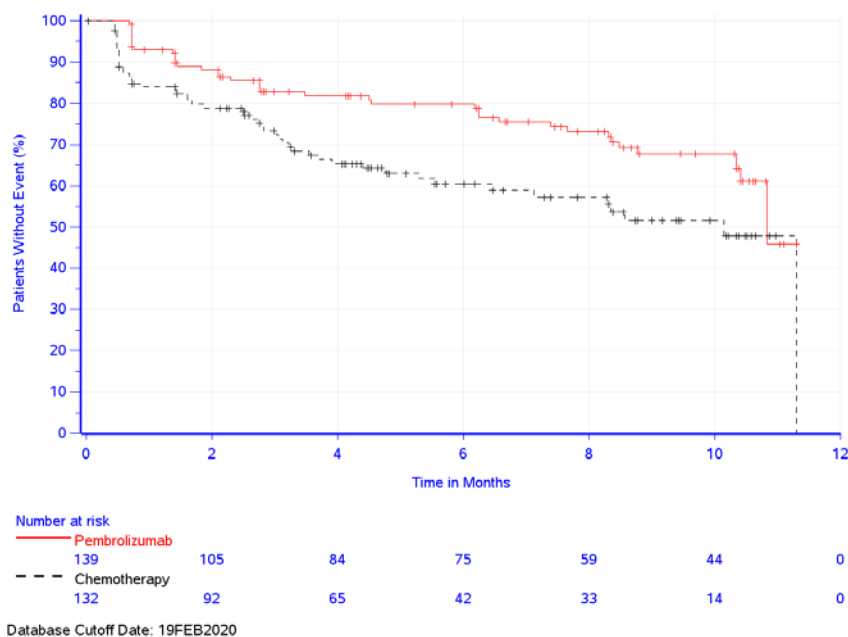


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Häufiger Stuhlgang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

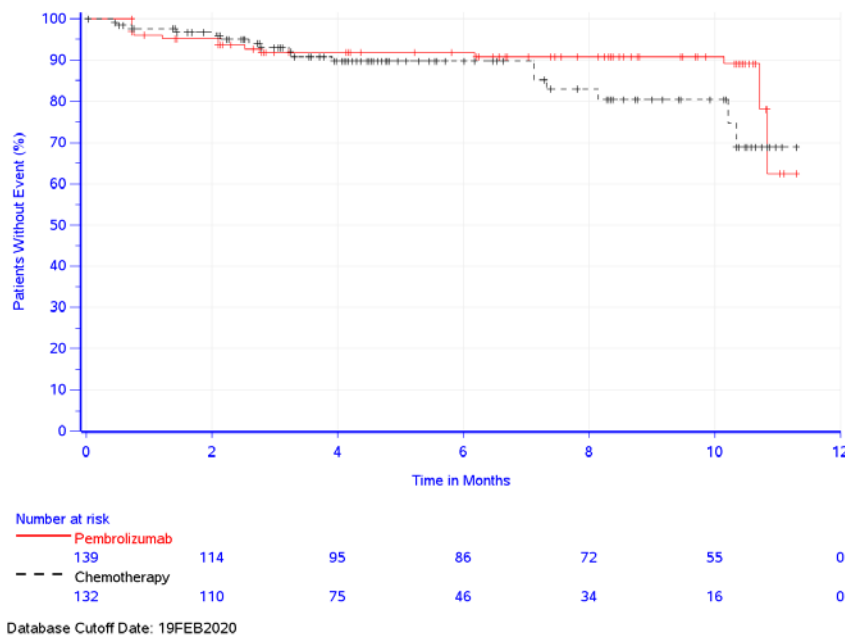


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

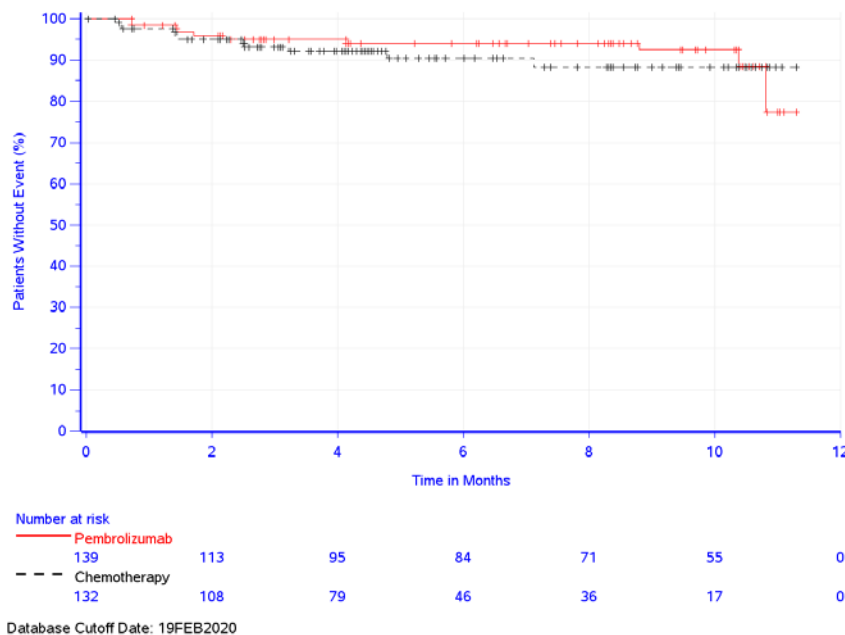


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

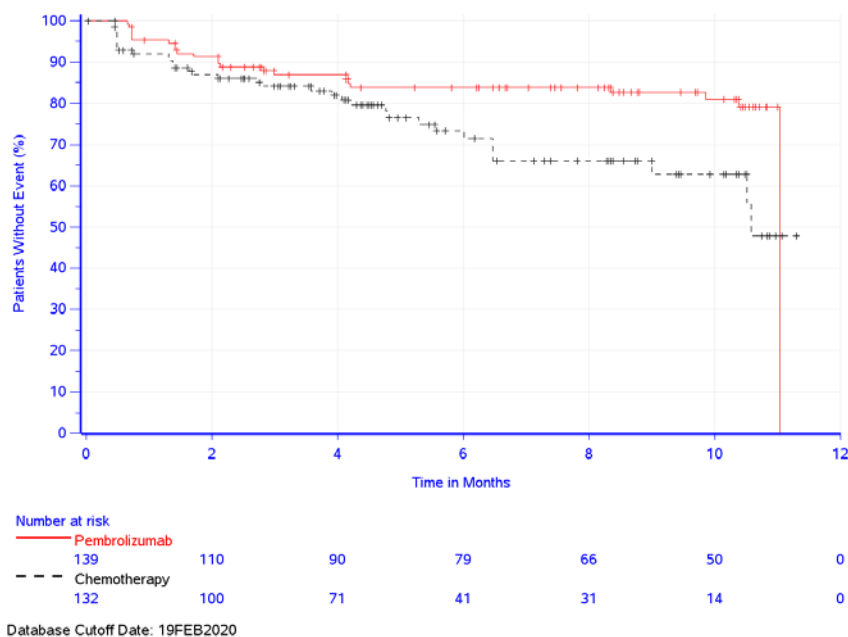


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Bauchschmerzen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

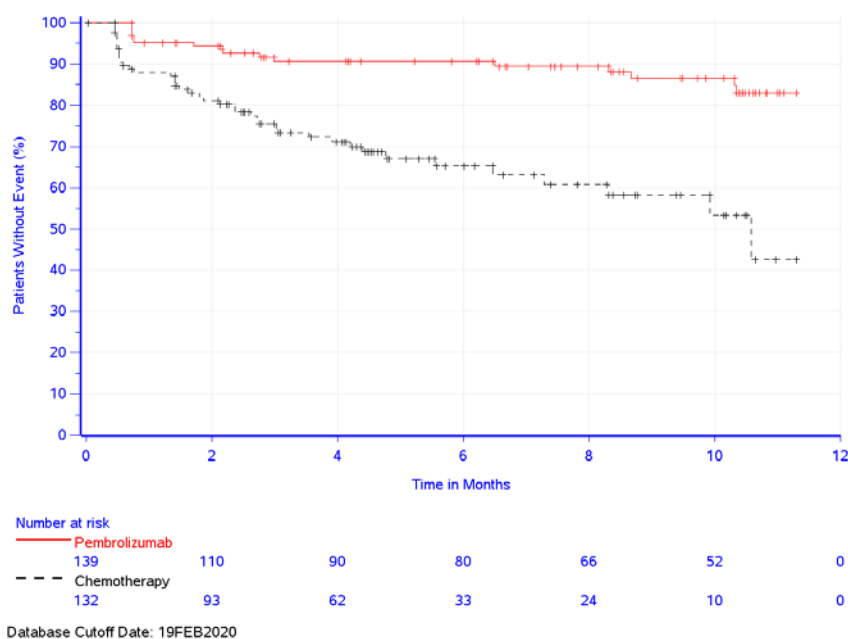


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Schmerzen im Analbereich des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

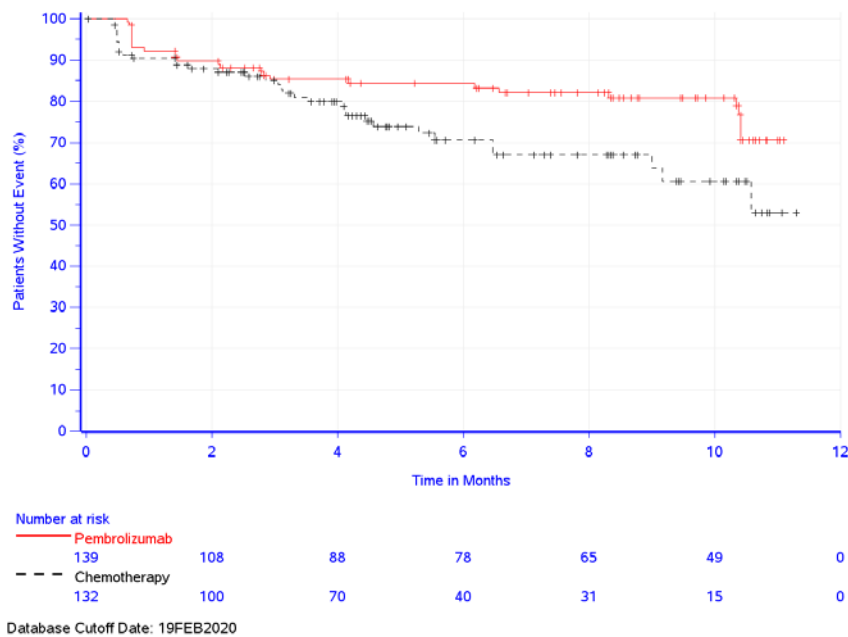


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Blähungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

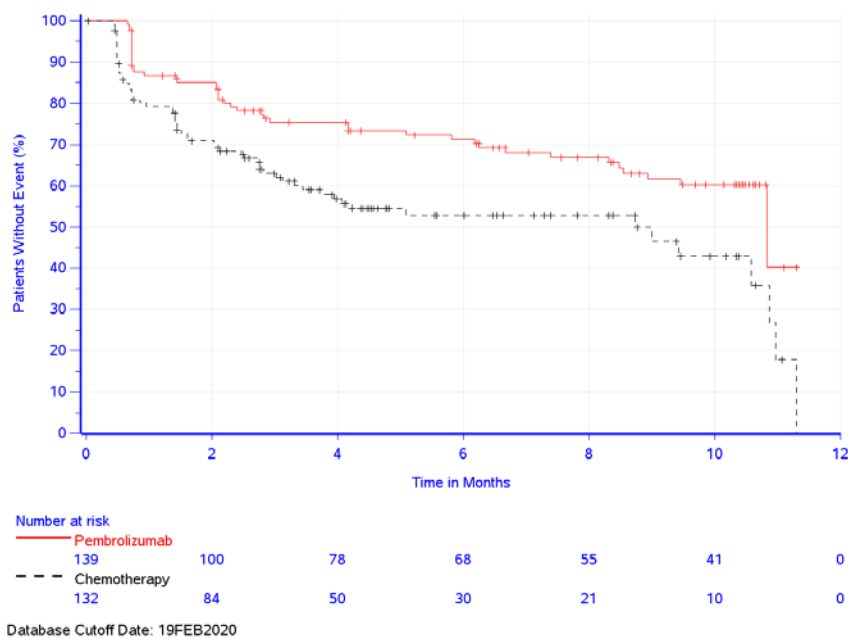


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Trockener Mund des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

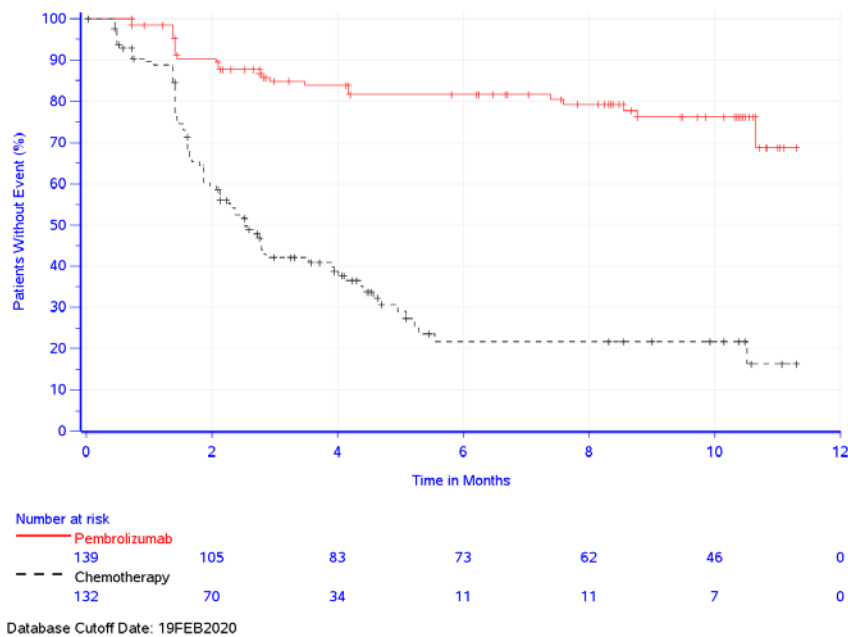


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

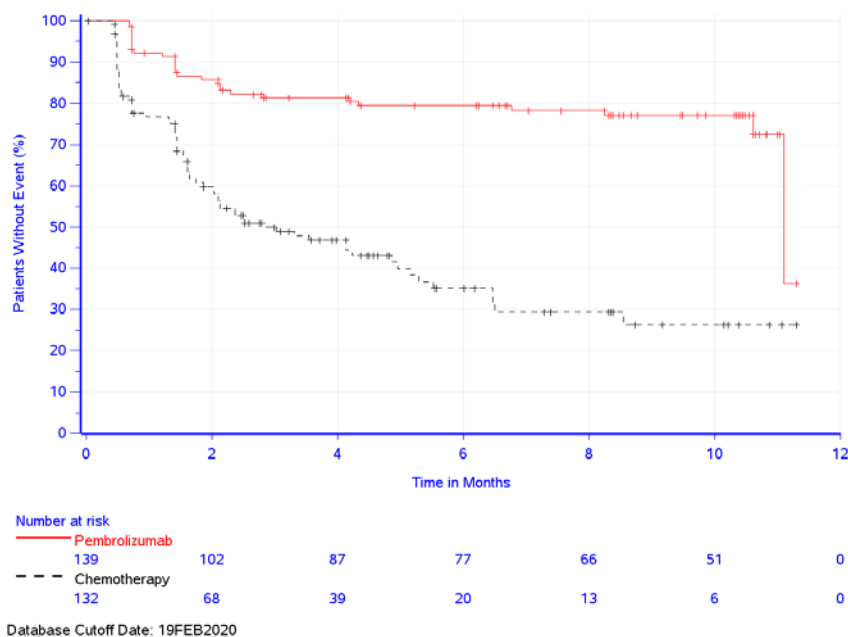


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

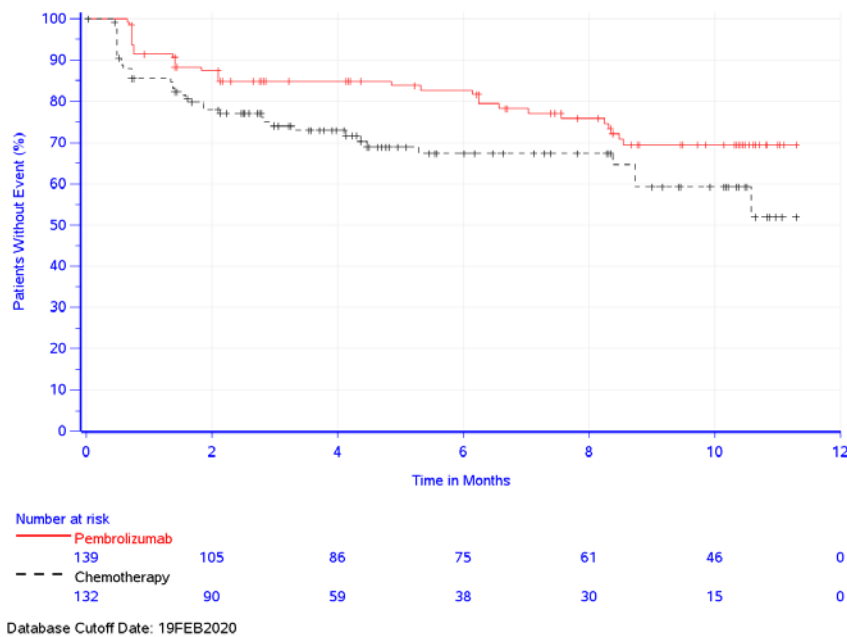


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Darmgasentweichungen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

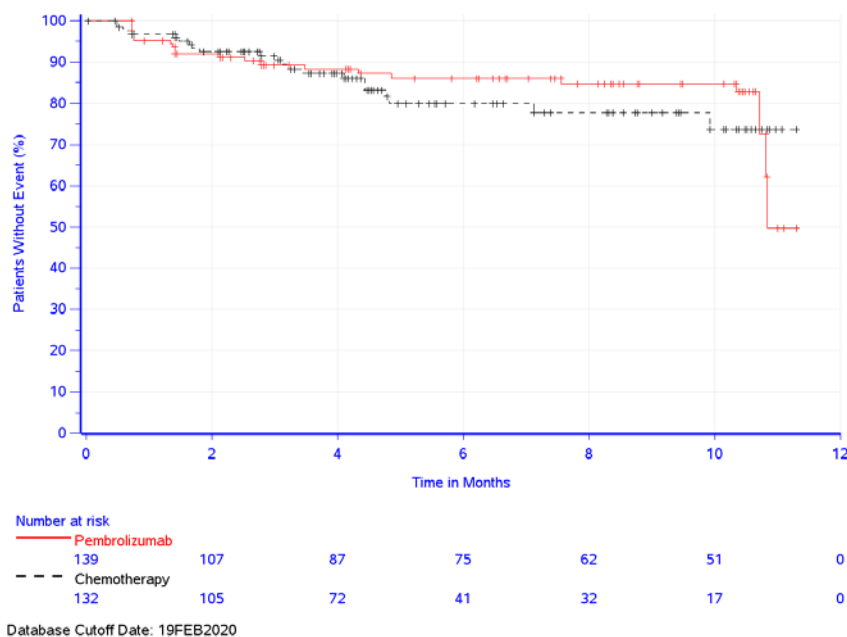


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

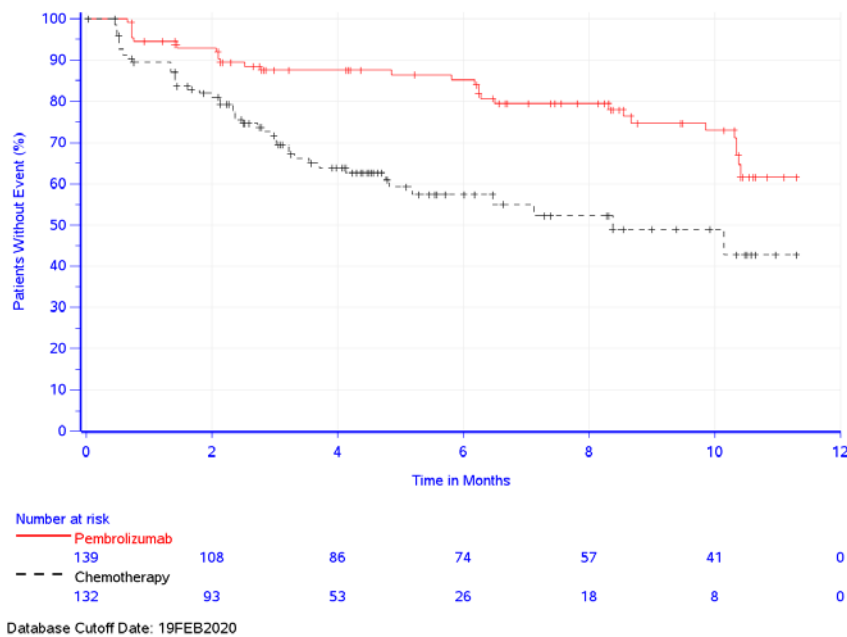


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Wunde Hautstellen des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

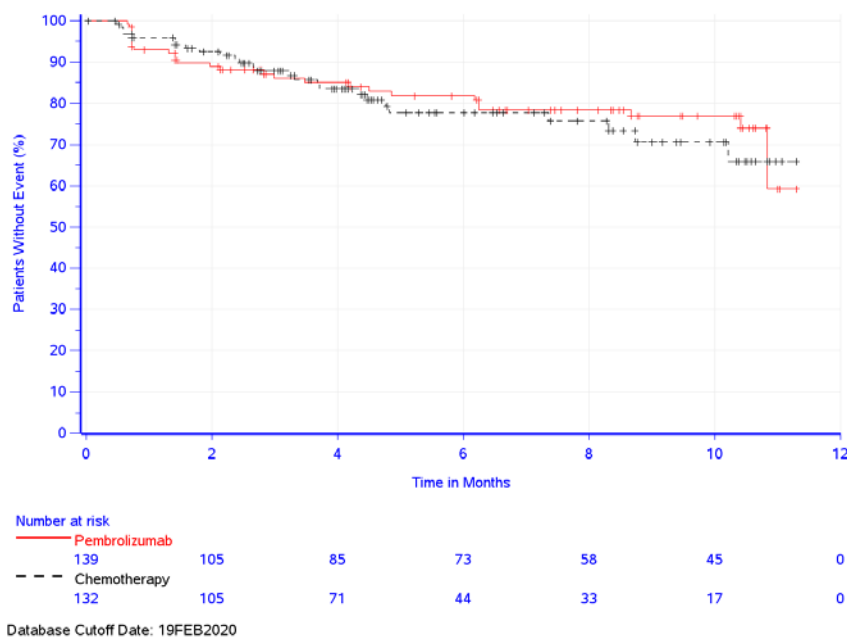


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Peinlichkeitsempfinden des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

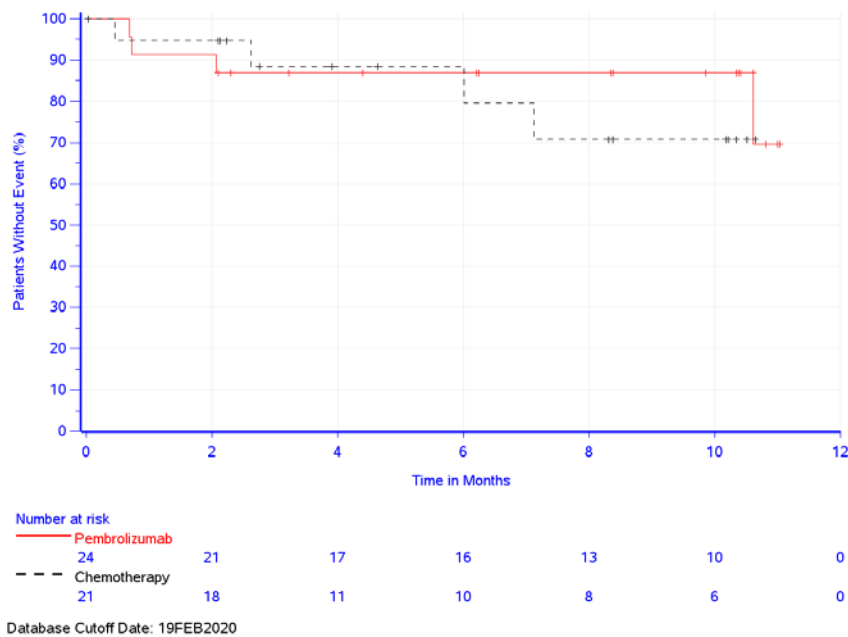


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Probleme bei der Stomapflege des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

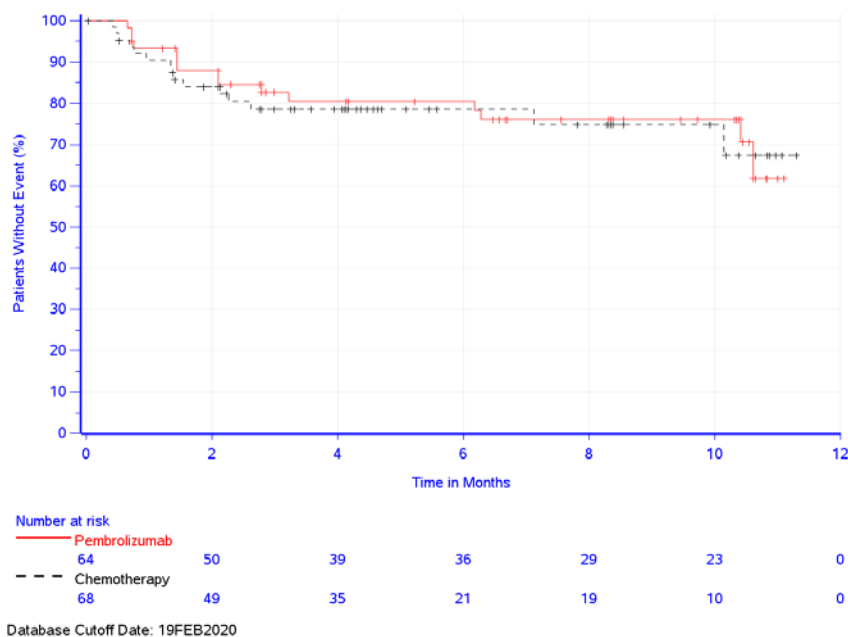


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

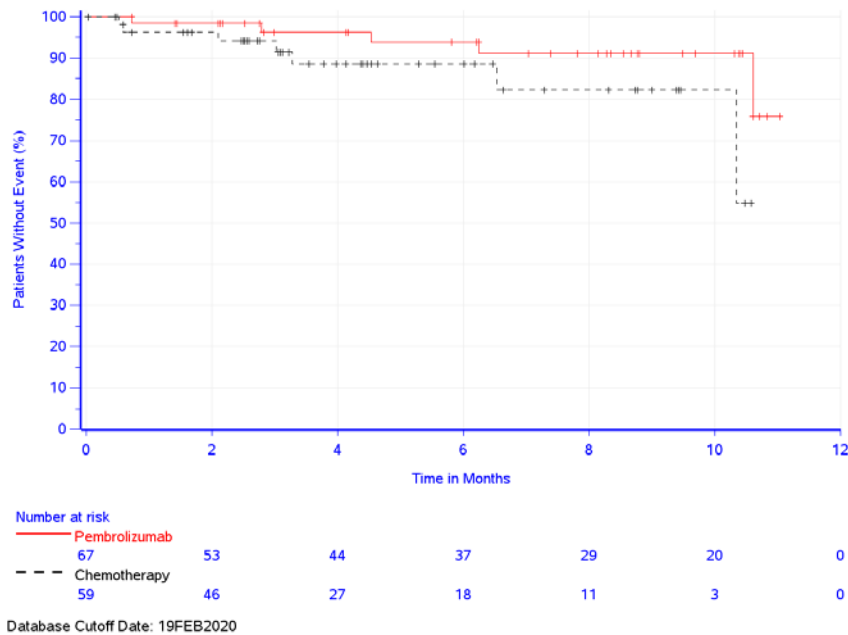


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

Kaplan-Meier-Kurven für die EQ-5D VAS

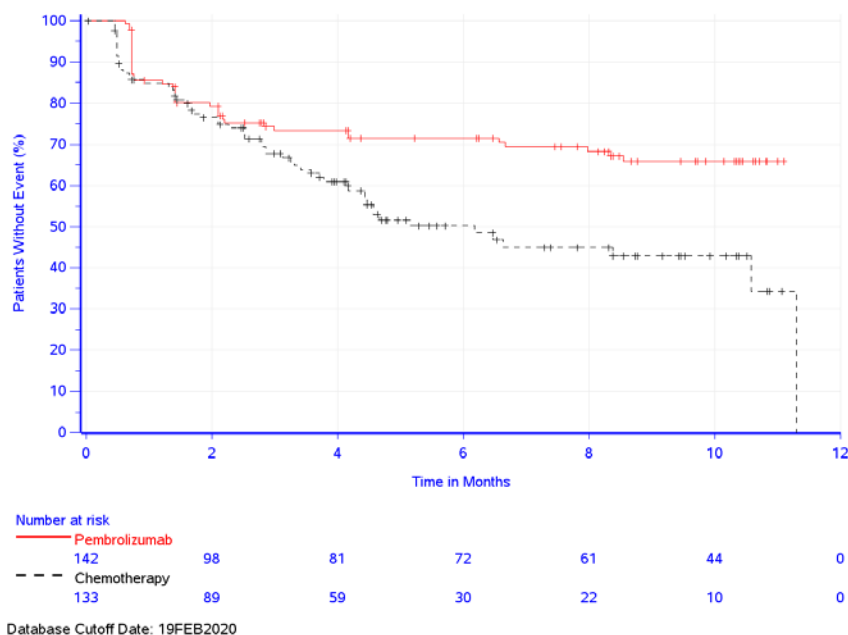


Abbildung 4-60 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (7 Punkte) in der Studie KEYNOTE 177

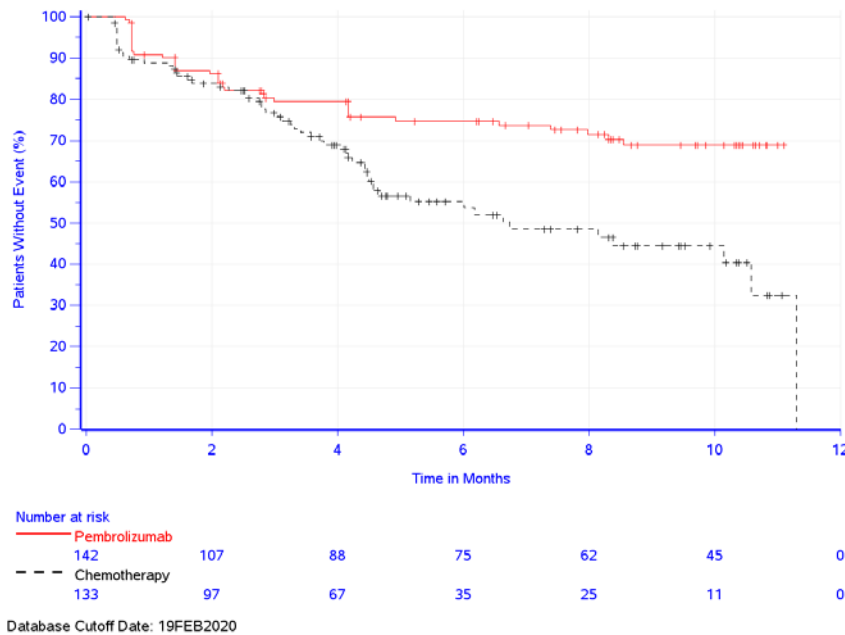


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (10 Punkte) in der Studie KEYNOTE 177

Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	141	50 (35,5)	Nicht erreicht [8,5; -]	131	72 (55,0)	2,1 [1,6; 4,4]	0,48 [0,33; 0,69]	< 0,001
EORTC QLQ-CR29 Symptomskalen (10 Punkte)								
Unkontrollierbarer Harndrang	139	5 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	132	9 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,14; 1,31]	0,138
^a : Datenschnitt: 19. Februar 2020 ^b : Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab ^c : Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline ^d : Die bestätigte Verschlechterung (Definition II) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung ^e : Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode ^f : Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate ^g : Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall								

Für die ergänzenden Analysen des Endpunkts Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Definition II) um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,33; 0,69]; $p < 0,001$), ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-32, Abbildung 4-62).

Die Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang des EORTC QLQ-CR29 zeigt für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Definition II) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-32, Abbildung 4-63).

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

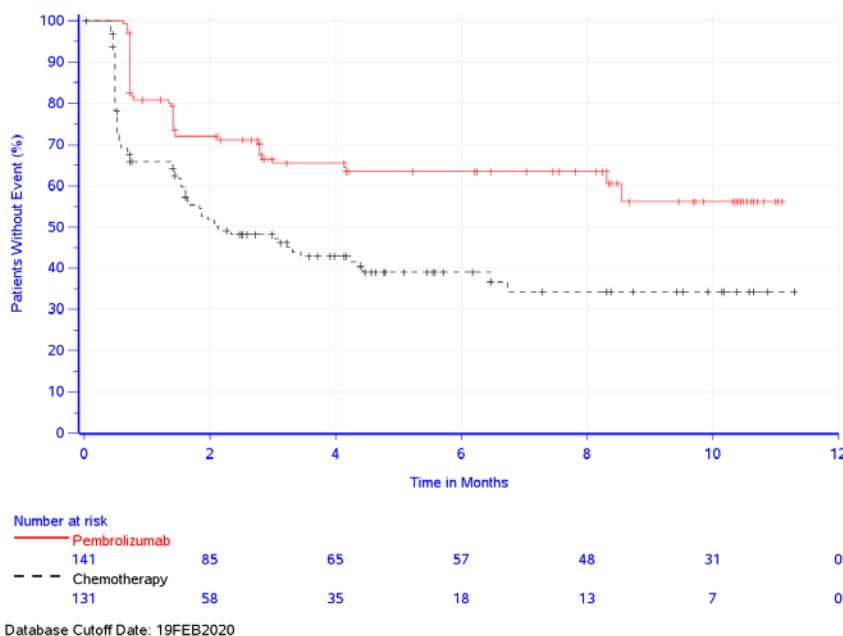


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

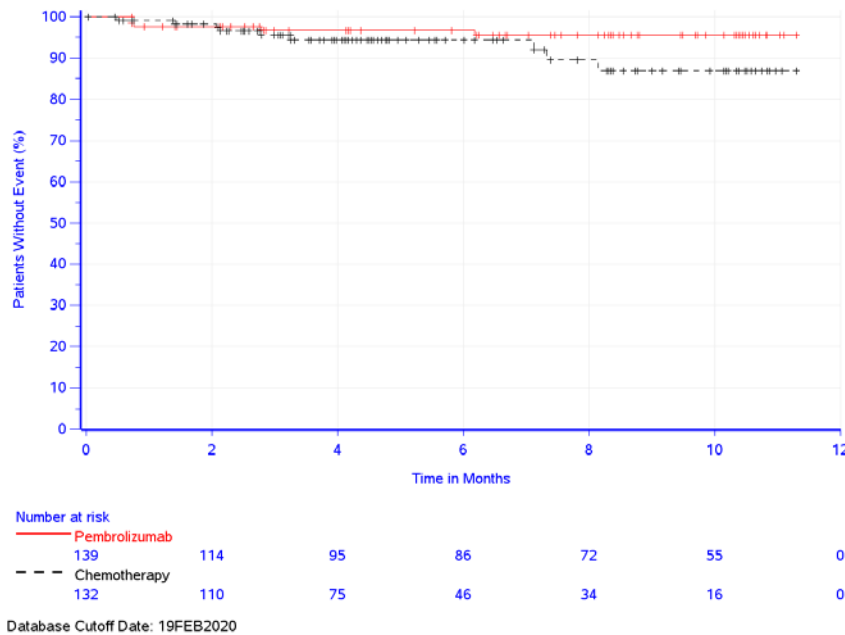


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

Auswertung über den Studienverlauf

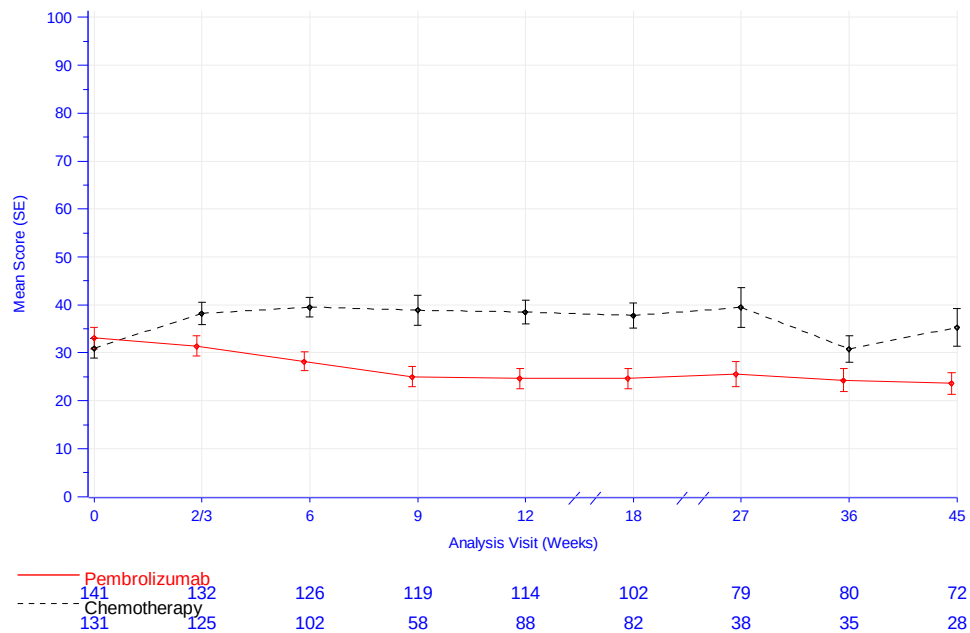
EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-33: Auswertung der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	33,1 (26,7)	31 (22,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 88,9
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	31,4 (24,5)	38,2 (25,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	28,2 (22,2)	39,5 (20,5)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 44,4)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	25 (23,1)	38,9 (23,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	24,7 (22,4)	38,5 (22,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	24,6 (21,5)	37,8 (23,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 88,9	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	25,6 (23,2)	39,5 (25,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	24,3 (21,9)	30,8 (16,2)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	23,6 (19,4)	35,3 (21)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0; 88,9	0; 88,9
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-64: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

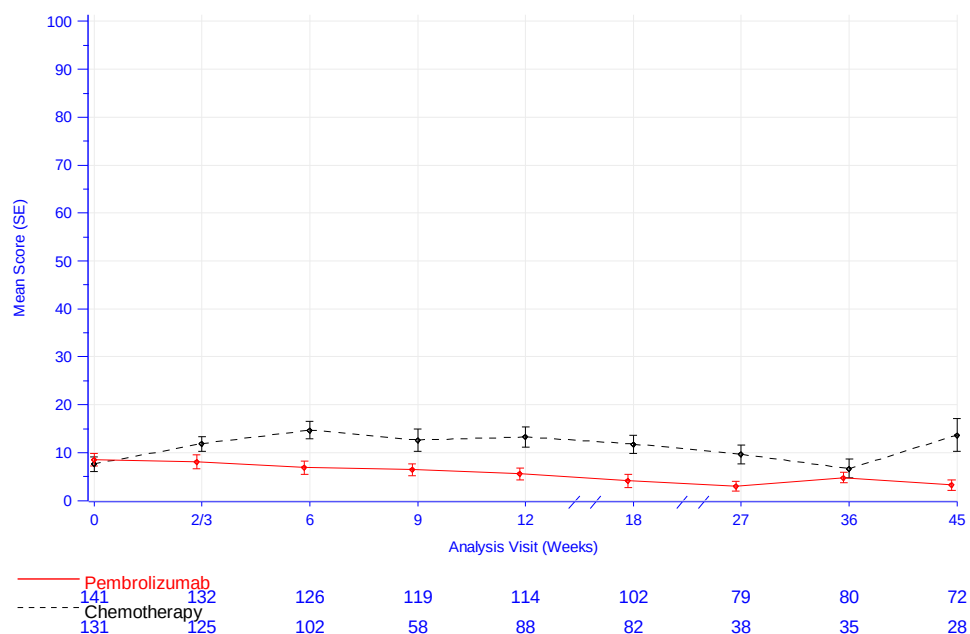
Aus Tabelle 4-33 und Abbildung 4-64 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Zu Woche 2/3 trennen sich die Behandlungsarme und liegen im weiteren Studienverlauf auf gleichbleibenden Niveau.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-34: Auswertung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	8,5 (15,3)	7,6 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	8,1 (16,1)	11,9 (17)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	6,9 (15,5)	14,7 (18,1)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	8,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	6,4 (13,4)	12,6 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	5,6 (13,6)	13,3 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	4,1 (13,4)	11,8 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	3 (9,2)	9,6 (12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	4,8 (10)	6,7 (11,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	3,2 (9,1)	13,7 (18,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 25)
Min, Max	0; 50	0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-65: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert $\pm$ Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

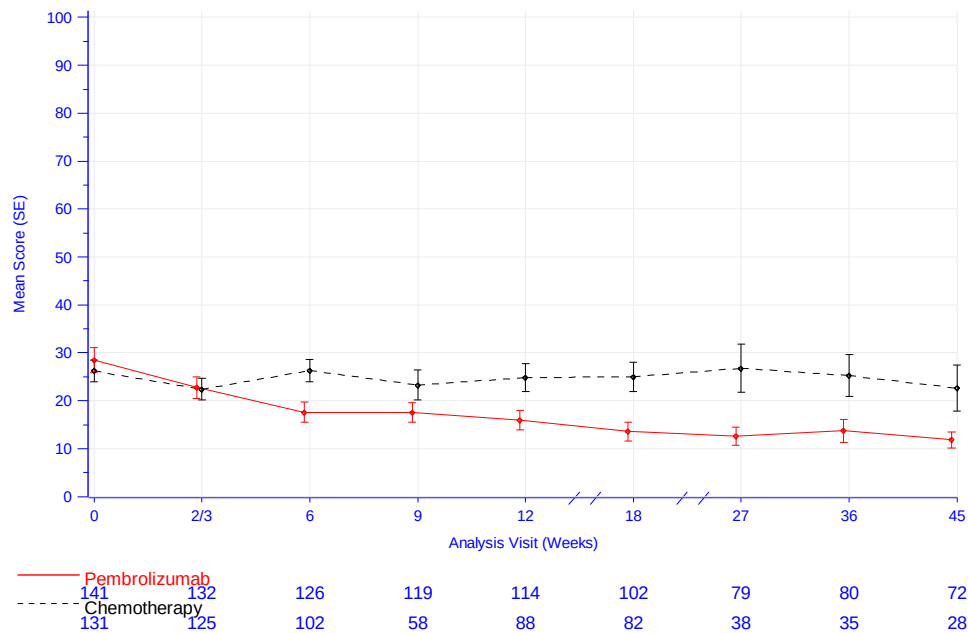
Aus Tabelle 4-34 und Abbildung 4-65 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Zu Woche 2/3 trennen sich die Behandlungsarme und liegen im weiteren Studienverlauf auf gleichbleibenden Niveau. Die Werte im Kontrollarm verschlechtern sich leicht im Vergleich zum Ausgangswert, wohingegen sich die Werte im Interventionsarm leicht verbessern. In Woche 36 sind die Werte in beiden Armen wieder nahezu identisch und auf dem Niveau des Ausgangswertes.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-35: Auswertung der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	28,5 (30,8)	26,2 (25,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 50)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	22,7 (25,8)	22,4 (25,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	17,6 (23,5)	26,3 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	25 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	17,5 (22,3)	23,3 (24)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	15,9 (21,7)	24,8 (27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	13,6 (20,3)	25 (27,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	12,7 (16,9)	26,8 (30,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	13,8 (21,5)	25,2 (25,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	11,8 (14,7)	22,6 (25,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-66: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

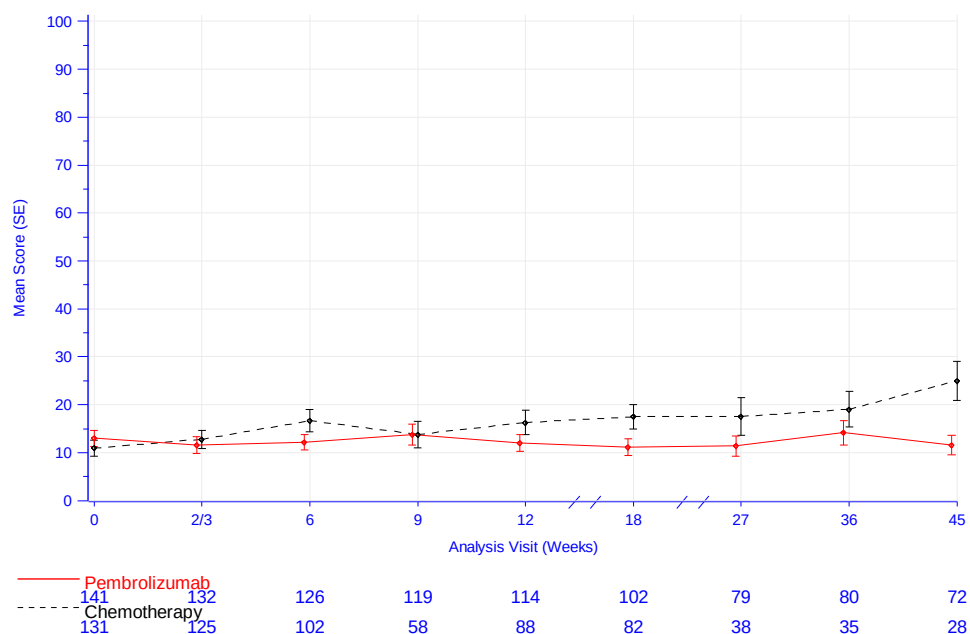
Aus Tabelle 4-35 und Abbildung 4-66 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Zu Woche 2/3 trennen sich die Behandlungsarme und liegen im weiteren Studienverlauf auf gleichbleibenden Niveau. Im Interventionsarm ist über den Studienverlauf eine leichte Verbesserung erkennbar.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot

Tabelle 4-36: Auswertung der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Atemnot	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	13 (19,8)	10,9 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	11,6 (19,7)	12,8 (21,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102

EORTC QLQ-C30 Atemnot	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Mittelwert (SD)	12,2 (18,2)	16,7 (23,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	13,7 (23,5)	13,8 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	12 (18,4)	16,3 (24,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	11,1 (17,8)	17,5 (23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	11,4 (18,4)	17,5 (24,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	14,2 (23)	19 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	11,6 (17,8)	25 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-67: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

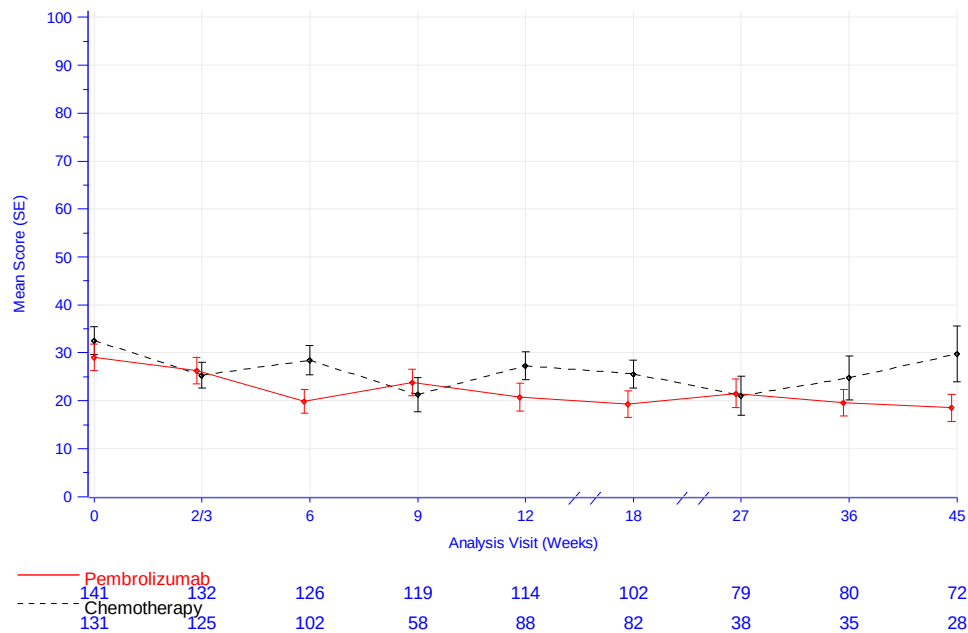
Aus Tabelle 4-36 und Abbildung 4-67 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm verschlechtern sich leicht im Vergleich zum Ausgangswert, wohingegen die Werte im Interventionsarm bis zum letzten Erhebungszeitpunkt nahezu konstant bleiben.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-37: Auswertung der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	29,1 (32,8)	32,6 (33,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	26,3 (32,2)	25,3 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Mittelwert (SD)	19,8 (27,4)	28,4 (30,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	23,8 (29,8)	21,3 (27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	20,8 (30,5)	27,3 (27,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	19,3 (28,3)	25,6 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	21,5 (26,7)	21,1 (25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	19,6 (24,1)	24,8 (27,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	18,5 (24,3)	29,8 (30,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-68: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-37 und Abbildung 4-68 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist und die Werte über den gesamten Studienverlauf leicht schwanken.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-38: Auswertung der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	26 (33,1)	27,5 (31,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	20,5 (28,1)	25,3 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	15,9 (25,5)	26,5 (30,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	12,9 (23,4)	26,4 (30,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	11,4 (22,1)	24,6 (27,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	7,8 (17,7)	26,8 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	8,4 (16,4)	23,7 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	12,9 (21,5)	15,2 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	7,4 (19,6)	27,4 (30,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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		

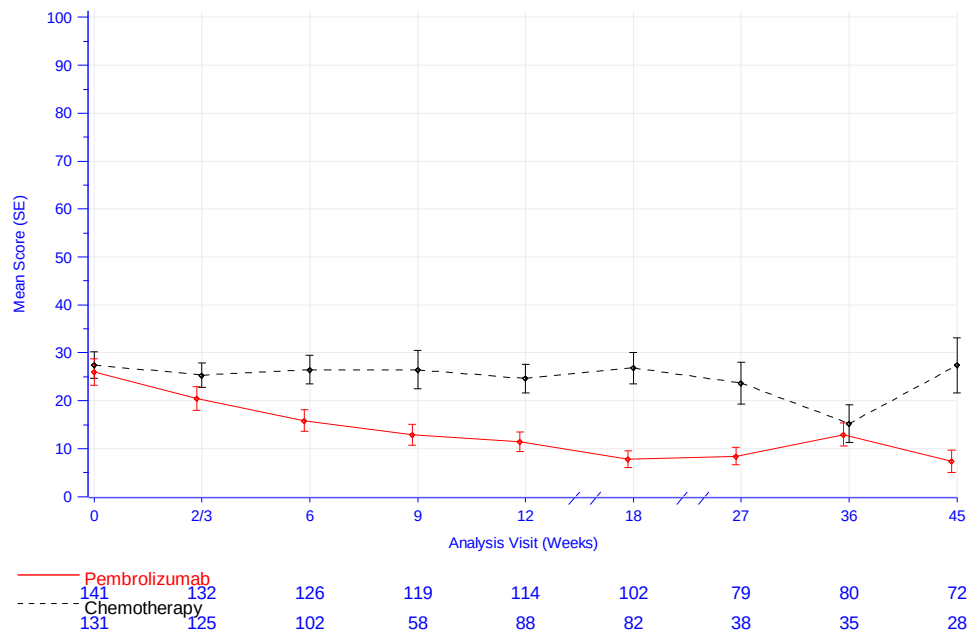


Abbildung 4-69: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-38 und Abbildung 4-69 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm bleiben nahezu konstant im Vergleich zum Ausgangswert, wohingegen sich die Werte im Interventionsarm verbessern.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-39: Auswertung der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	14,2 (25,3)	14,5 (23,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	8,6 (17,3)	12,8 (22,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	6,9 (16,5)	16 (28,4)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	5,9 (16,6)	14,4 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	6,4 (15,3)	14 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	5,9 (13,6)	15,4 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	5,1 (13,2)	8,8 (18,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	9,6 (20,7)	14,3 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	3,7 (10,5)	10,7 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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		

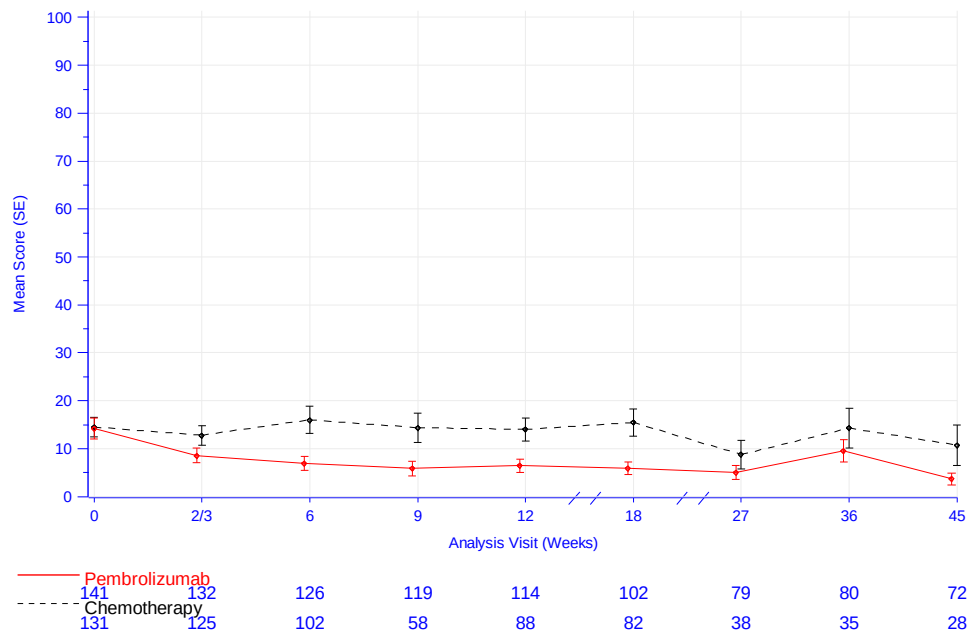


Abbildung 4-70: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

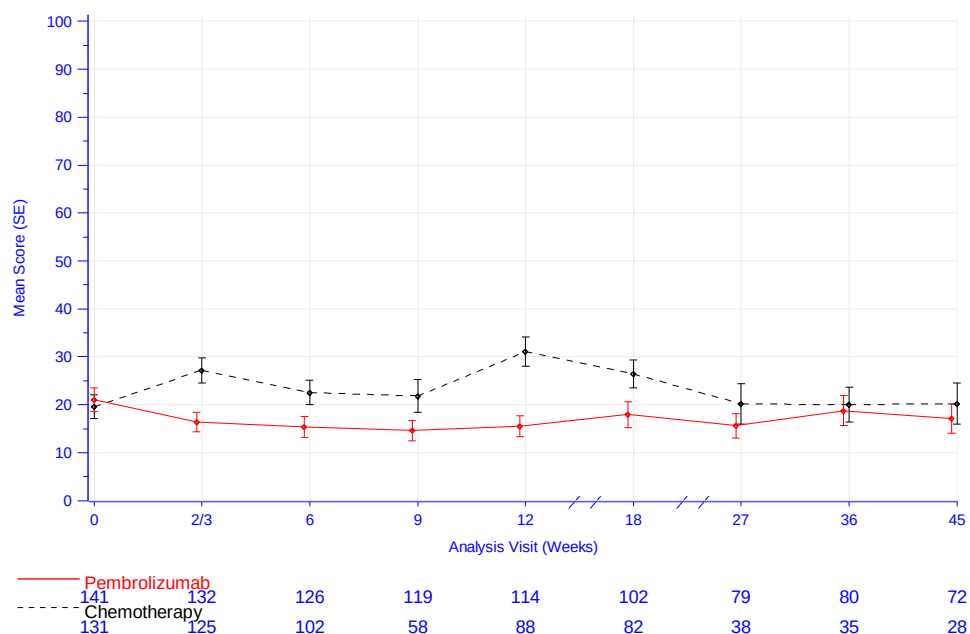
Aus Tabelle 4-39 und Abbildung 4-70 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Zu Woche 2/3 trennen sich die Kurven und liegen im restlichen Studienverlauf auf gleichbleibendem Niveau.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe

Tabelle 4-40: Auswertung der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	21 (29,4)	19,6 (28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	16,4 (23,8)	27,2 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	15,3 (24,5)	22,5 (26,2)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoe	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	14,6 (23,6)	21,8 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	15,5 (23,5)	31,1 (28,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	18 (27,2)	26,4 (26,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	15,6 (22,5)	20,2 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	18,8 (28)	20 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	17,1 (25,6)	20,2 (22,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-71: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-40 und Abbildung 4-71 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm schwanken im Vergleich zum Ausgangswert, wohingegen die Werte im Interventionsarm nahezu konstant bleiben. Ab Woche 36 sind die Werte in beiden Armen nahezu identisch und auf demselben Niveau wie zu Beginn der Beobachtung.

EORTC QLQ-CR29

Symptomskala Häufiger Harndrang

Tabelle 4-41: Auswertung der Symptomskala Häufiger Harndrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Häufiger Harndrang	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	31,5 (25)	28,3 (27,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 50)	33,3 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	26 (23,2)	28,3 (24,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-CR29 Häufiger Harndrang	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	24,1 (21,8)	26 (25,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	20,3 (21,2)	24,1 (25,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	17,6 (21,6)	21,6 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	21,1 (23,2)	21,5 (24,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	19,4 (20,7)	19,7 (17,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 50
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	20,2 (20,8)	15,7 (17,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 66,7
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	18,1 (19,7)	24,7 (30,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

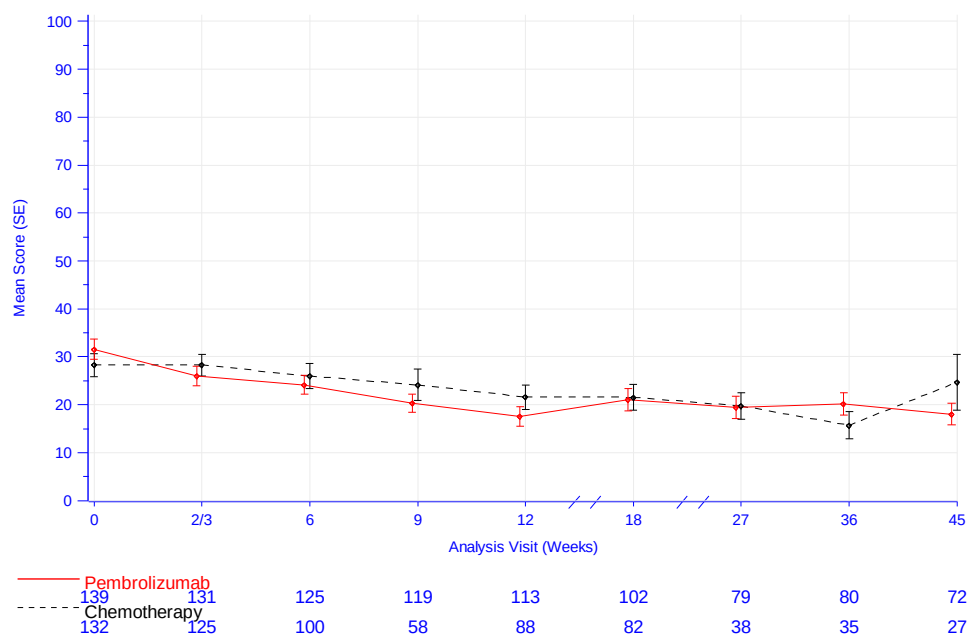


Abbildung 4-72: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Häufiger Harndrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

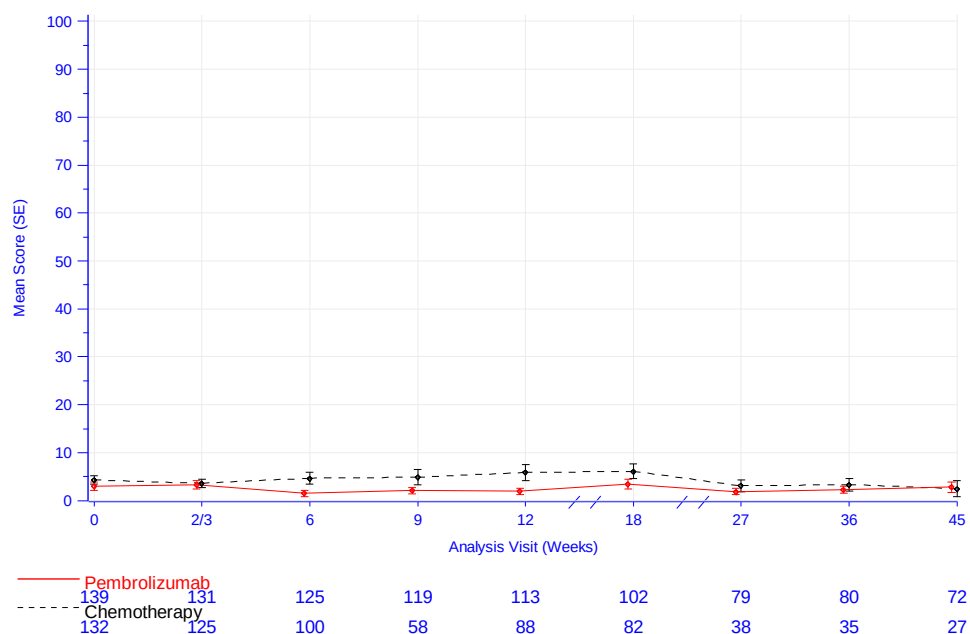
Aus Tabelle 4-41 und Abbildung 4-72 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Häufiger Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Intervention- und Kontrollarm schwanken leicht im Vergleich zum Ausgangswert.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl

Tabelle 4-42: Auswertung der Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Blut und Schleim im Stuhl	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	3 (9,7)	4,3 (10,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 50
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	3,3 (10)	3,6 (10,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 66,7
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	1,5 (7)	4,7 (12,6)

EORTC QLQ-CR29 Blut und Schleim im Stuhl	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 83,3
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	2,1 (7)	4,9 (11,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 50
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	1,9 (6,6)	5,9 (15,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 83,3
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	3,4 (10,8)	6,1 (14,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	1,9 (5,3)	3,1 (7,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 16,7	0; 33,3
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	2,3 (6,9)	3,3 (7,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	2,8 (8,8)	2,5 (8,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 33,3
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-73: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

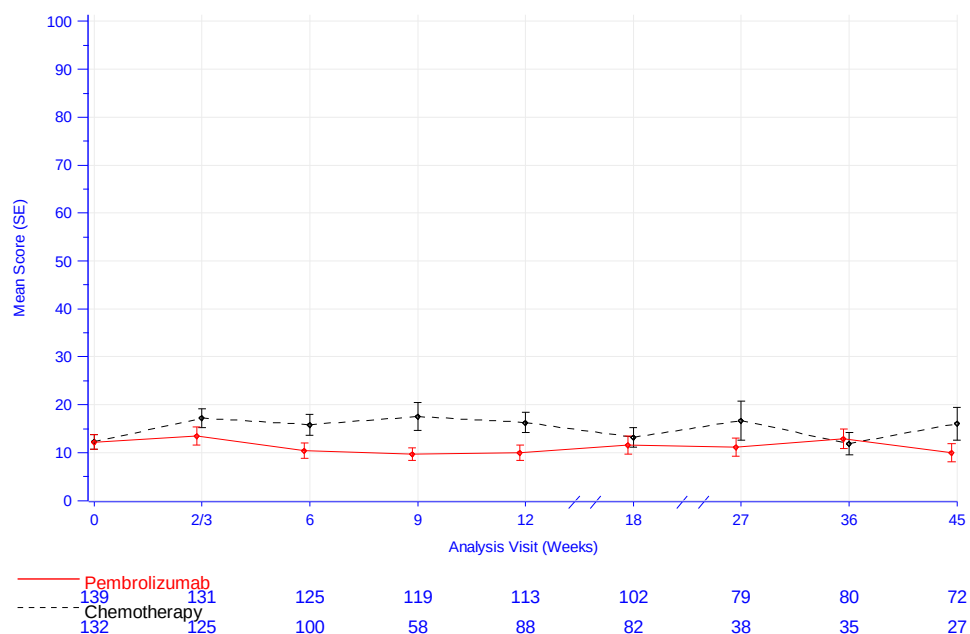
Aus Tabelle 4-42 und Abbildung 4-73 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Blut und Schleim im Stuhl des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist und die Werte auf gleichbleibendem Niveau im Verlauf der Studie bleiben.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Häufiger Stuhlgang

Tabelle 4-43: Auswertung der Symptomskala Häufiger Stuhlgang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Häufiger Stuhlgang	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	12,2 (18,5)	12,2 (17,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 83,3
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	13,5 (21,1)	17,2 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	10,4 (17,9)	15,8 (21,8)

EORTC QLQ-CR29 Häufiger Stuhlgang	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	8,3 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	9,7 (14,3)	17,5 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	10 (17)	16,3 (19,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	11,6 (19)	13,2 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	11,2 (16,8)	16,7 (25,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	8,3 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	12,9 (18,6)	11,9 (13,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	10 (16,2)	16 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 50
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-74: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Häufiger Stuhlgang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

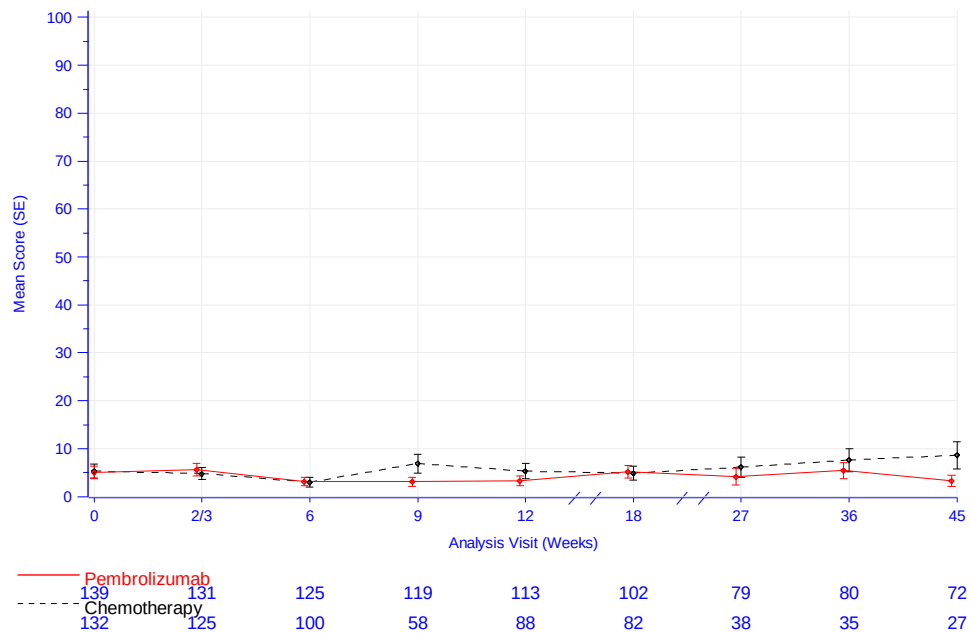
Aus Tabelle 4-43 und Abbildung 4-74 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Häufiger Stuhlgang des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte in beiden Behandlungsarmen bleiben auf gleichem Niveau über den gesamten Studienverlauf mit leichten Schwankungen.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang

Tabelle 4-44: Auswertung der Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Unkontrollierbarer Harndrang	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	5 (15)	5,3 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	5,6 (15,6)	4,8 (14,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	3,2 (9,9)	3 (10,7)

EORTC QLQ-CR29 Unkontrollierbarer Harndrang	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	3,1 (9,7)	6,9 (15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	3,2 (10,9)	5,3 (15,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	5,2 (13,1)	4,9 (13)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	4,2 (15,4)	6,1 (13,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	5,4 (15,4)	7,6 (14,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	3,2 (9,9)	8,6 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-75: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

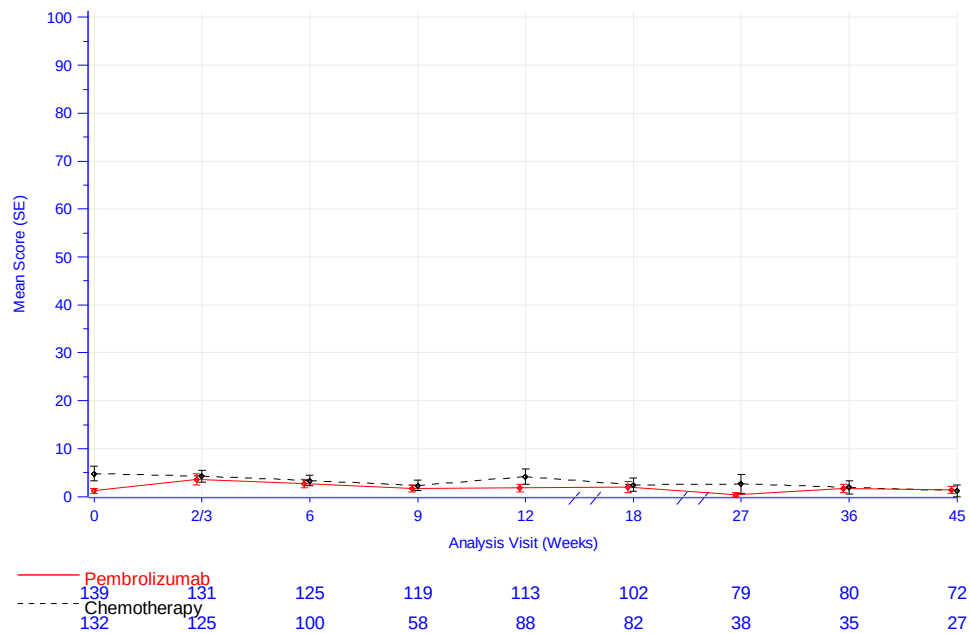
Aus Tabelle 4-44 und Abbildung 4-75 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Unkontrollierbarer Harndrang des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist und die Werte auf gleichbleibendem Niveau im Verlauf der Studie bleiben.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen

Tabelle 4-45: Auswertung der Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Schmerzen beim Wasserlassen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	1,2 (6,2)	4,8 (18)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	3,6 (13,2)	4,3 (14)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 6		
N ^d	125	100

EORTC QLQ-CR29 Schmerzen beim Wasserlassen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Mittelwert (SD)	2,7 (10)	3,3 (11,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	1,7 (7,3)	2,3 (8,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	1,8 (8,7)	4,2 (15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	2 (11,3)	2,4 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	0,4 (3,8)	2,6 (12)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	1,7 (7,3)	1,9 (7,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	1,4 (6,7)	1,2 (6,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-76: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

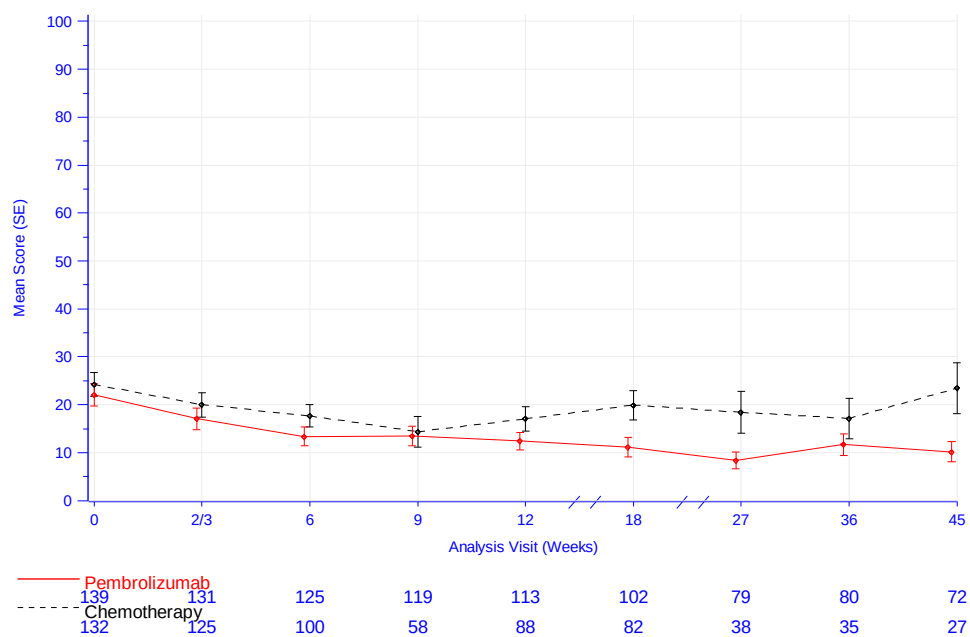
Aus Tabelle 4-45 und Abbildung 4-76 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Schmerzen beim Wasserlassen des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist und die Werte auf gleichbleibendem Niveau im Verlauf der Studie bleiben.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Bauchschmerzen

Tabelle 4-46: Auswertung der Symptomskala Bauchschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Bauchschmerzen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	22,1 (26,8)	24,2 (28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	17 (25,9)	20 (28,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100

EORTC QLQ-CR29 Bauchschmerzen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Mittelwert (SD)	13,3 (22)	17,7 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	13,4 (22,3)	14,4 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	12,4 (19,5)	17 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	11,1 (20,6)	19,9 (27,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	8,4 (15,5)	18,4 (26,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	11,7 (19,9)	17,1 (24,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	10,2 (18,2)	23,5 (27,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-77: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Bauchschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

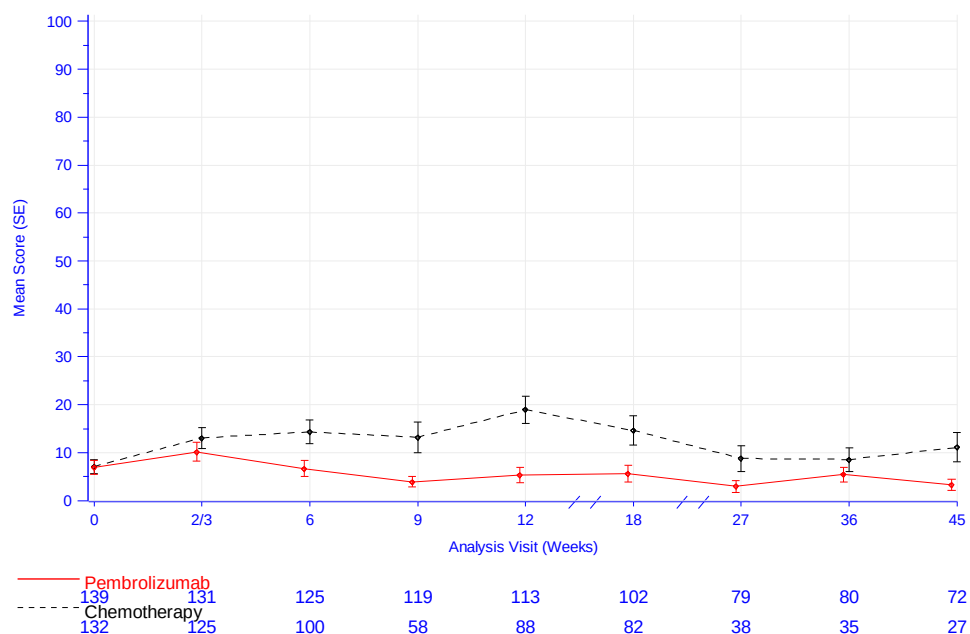
Aus Tabelle 4-46 und Abbildung 4-77 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Bauchschmerzen des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Interventionsarm verbessern sich leicht über den Studienverlauf hinweg, während die Wert im Kontrollarm unter Schwankungen auf gleichem Niveau bleiben.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Schmerzen im Analbereich

Tabelle 4-47: Auswertung der Symptomskala Schmerzen im Analbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Schmerzen im Analbereich	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	7 (17,2)	7,1 (17)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	10,2 (22,2)	13,1 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	6,7 (18,5)	14,3 (25,2)

EORTC QLQ-CR29 Schmerzen im Analbereich	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	3,9 (11,6)	13,2 (24,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	5,3 (16,4)	18,9 (26,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	5,6 (17,6)	14,6 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	3 (10,9)	8,8 (16,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	5,4 (13,5)	8,6 (14,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	3,2 (9,9)	11,1 (16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-78: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen im Analbereich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-47 und Abbildung 4-78 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Schmerzen im Analbereich des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Im Interventionsarm verbessern sich die Werte leicht und schwanken, während sie im Kontrollarm schwanken.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Blähungen

Tabelle 4-48: Auswertung der Symptomskala Blähungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Blähungen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	22,1 (25,6)	24 (27,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	18,8 (28,4)	18,9 (24,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	15,2 (22,2)	18,7 (24,3)

EORTC QLQ-CR29 Blähungen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	13,4 (22,7)	18,4 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	13 (22)	19,7 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	12,4 (19,9)	23,2 (25,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	12,7 (20,2)	14,9 (26,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	15 (19,8)	14,3 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	13 (21,3)	17,3 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

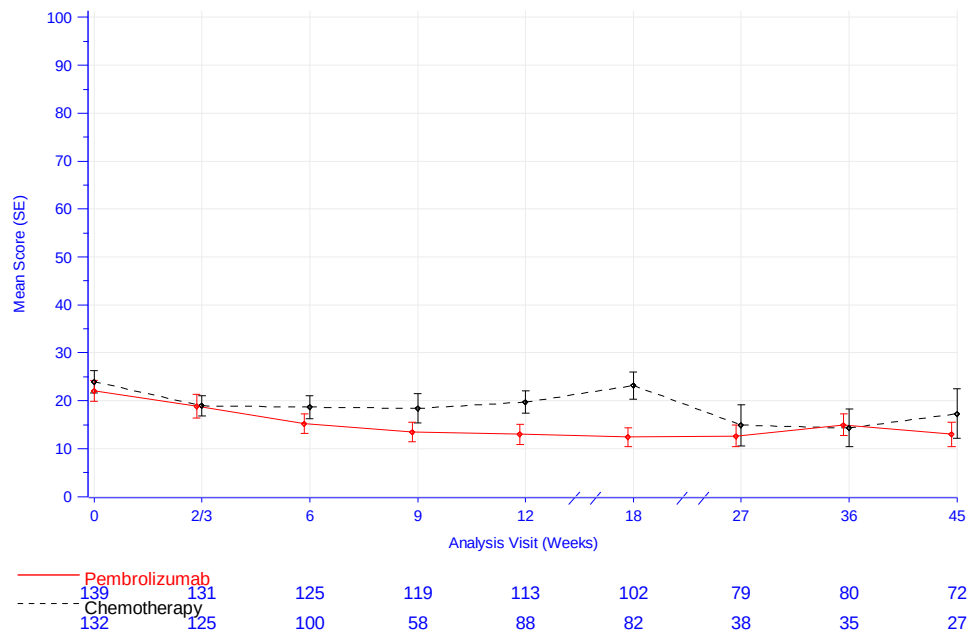


Abbildung 4-79: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Blähungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

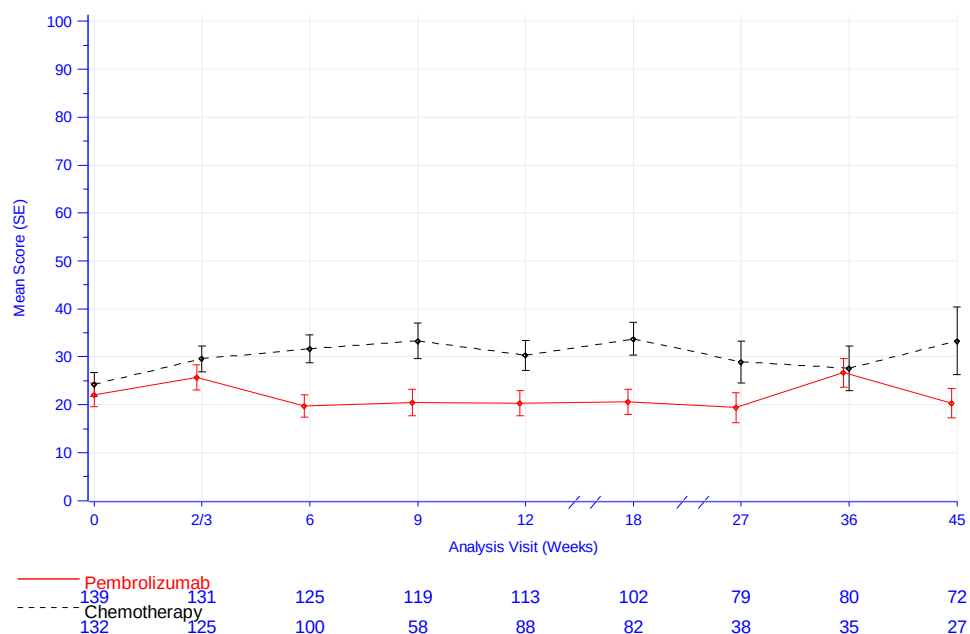
Aus Tabelle 4-48 und Abbildung 4-79 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Blähungen des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Im Interventionsarm verbessern sich die Werte über den gesamten Studienverlauf leicht im Vergleich zum Ausgangswert, während die Werte im Kontrollarm schwanken.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Trockener Mund

Tabelle 4-49: Auswertung der Symptomskala Trockener Mund zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Trockener Mund	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	22,1 (29,1)	24,2 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	25,7 (30,5)	29,6 (30)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	19,7 (26,5)	31,7 (29,7)

EORTC QLQ-CR29 Trockener Mund	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	20,4 (30,1)	33,3 (28,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	20,4 (28)	30,3 (28,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	20,6 (27)	33,7 (30,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	19,4 (28)	28,9 (27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	26,7 (26,7)	27,6 (27,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	20,4 (26)	33,3 (37)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-80: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Trockener Mund zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

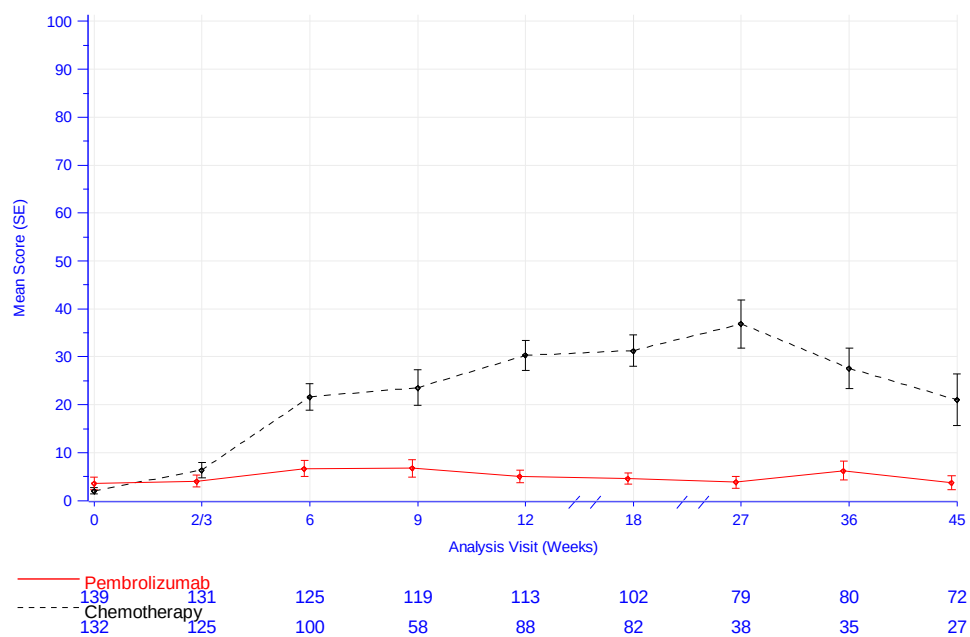
Aus Tabelle 4-49 und Abbildung 4-80 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Trockener Mund des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm verschlechtern sich leicht über den gesamten Studienverlauf hinweg, während die Werte im Interventionsarm unter Schwankungen auf gleichem Niveau bleiben.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Haarausfall

Tabelle 4-50: Auswertung der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	3,6 (14,8)	2 (8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	4,1 (13,7)	6,4 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100

EORTC QLQ-CR29 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Mittelwert (SD)	6,7 (18,9)	21,7 (27,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	6,7 (19,7)	23,6 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	5 (13,5)	30,3 (29,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	4,6 (11,5)	31,3 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	3,8 (10,7)	36,8 (30,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	6,3 (17,7)	27,6 (24,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	3,7 (11,9)	21 (28)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-81: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-50 und Abbildung 4-81 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Im Interventionsarm bleiben die Werte über die Beobachtungszeit im Vergleich zum Ausgangswert konstant, während im Kontrollarm eine deutliche Verschlechterung der Werte ab Woche 2/3 erkennbar ist.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Geschmacksstörungen

Tabelle 4-51: Auswertung der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Geschmacksstörungen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	7,7 (20,6)	9,3 (20,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	10,2 (22,2)	16,3 (24,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100

EORTC QLQ-CR29 Geschmacksstörungen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Mittelwert (SD)	11,7 (24,8)	26,3 (29,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	9,5 (22,6)	27 (30,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	6,5 (17,2)	29,5 (28,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	6,2 (16,7)	32,1 (31,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	5,5 (16,4)	30,7 (31,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	7,9 (17,8)	28,6 (25,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	5,6 (13,7)	27,2 (30,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

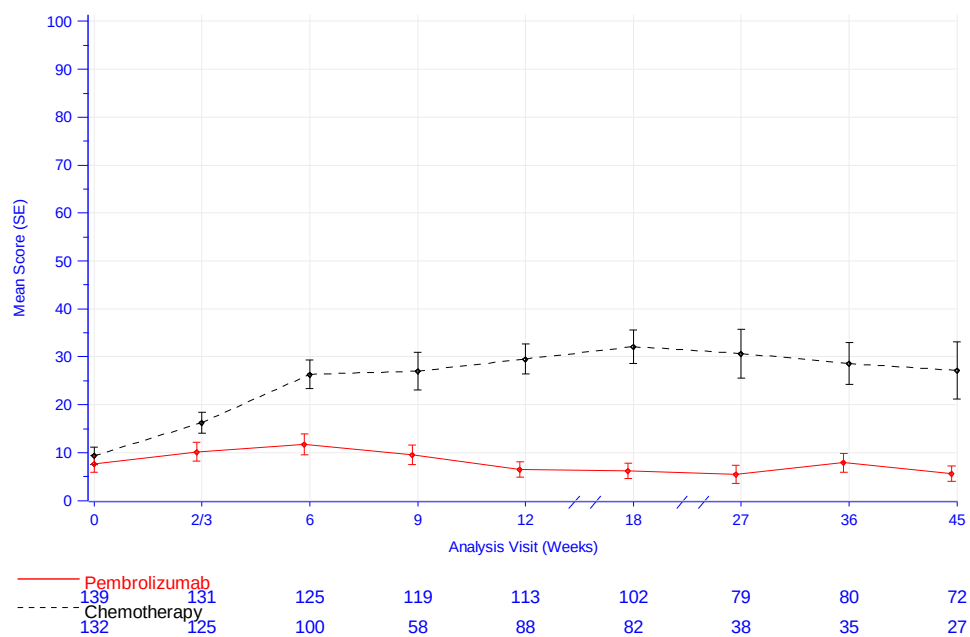


Abbildung 4-82: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

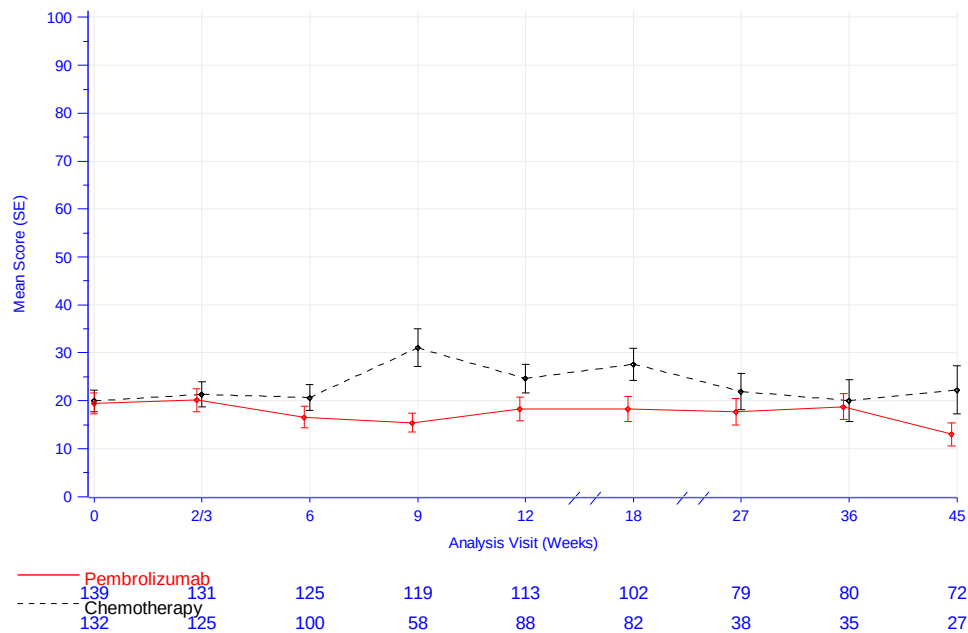
Aus Tabelle 4-51 und Abbildung 4-82 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Im Interventionsarm bleiben die Werte über die Beobachtungszeit im Vergleich zum Ausgangswert nahezu konstant, während im Kontrollarm eine deutliche Verschlechterung der Werte ab Woche 2/3 erkennbar ist und diese auf dem Niveau von Woche 6 bis zum Ende der Beobachtungszeit bleibt.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Darmgasentweichungen

Tabelle 4-52: Auswertung der Symptomskala Darmgasentweichungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Darmgasentweichungen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	19,4 (26,3)	19,9 (25,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	20,1 (27,3)	21,3 (28,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-CR29 Darmgasentweichungen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	16,5 (25,3)	20,7 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	15,4 (21,2)	31 (29,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	18,3 (26)	24,6 (28,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	18,3 (26,8)	27,6 (30,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	17,7 (24,4)	21,9 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	18,8 (24,2)	20 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	13 (20,6)	22,2 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-83: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Darmgasentweichungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

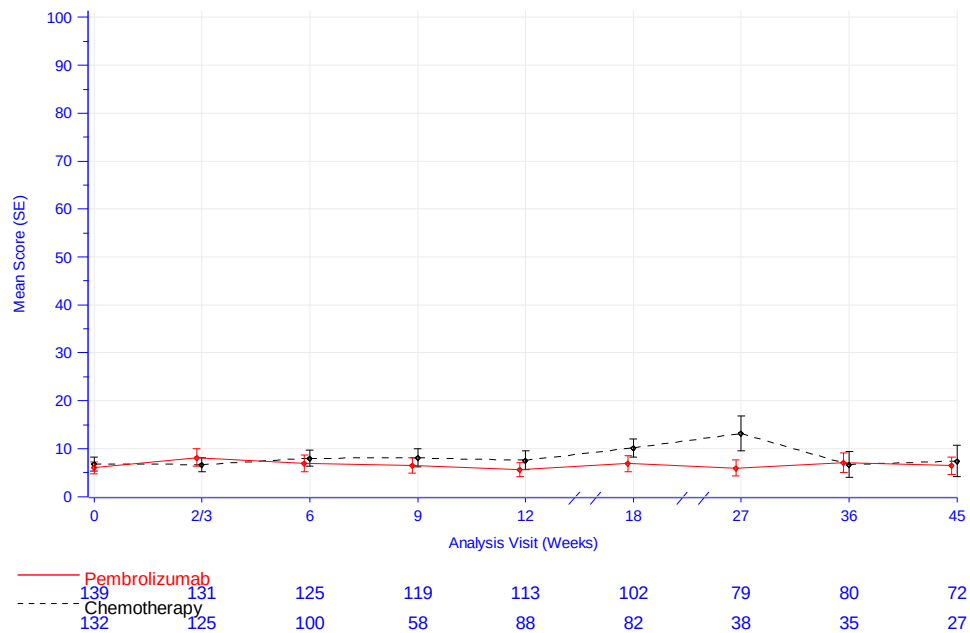
Aus Tabelle 4-52 und Abbildung 4-83 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Darmgasentweichungen des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Interventionsarm bleiben überwiegend konstant über den Studienverlauf hinweg, während die Werte im Kontrollarm schwanken.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang

Tabelle 4-53: Auswertung der Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Unkontrollierbarer Stuhldrang	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	6 (14,6)	6,8 (16,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	8,1 (20,3)	6,7 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	6,9 (20)	8 (16,5)

EORTC QLQ-CR29 Unkontrollierbarer Stuhldrang	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	6,4 (17,5)	8 (14,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	5,6 (16)	7,6 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	6,9 (17,1)	10,2 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	5,9 (14,9)	13,2 (22,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	7,1 (18,1)	6,7 (15,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	6,5 (15,5)	7,4 (16,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-84: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

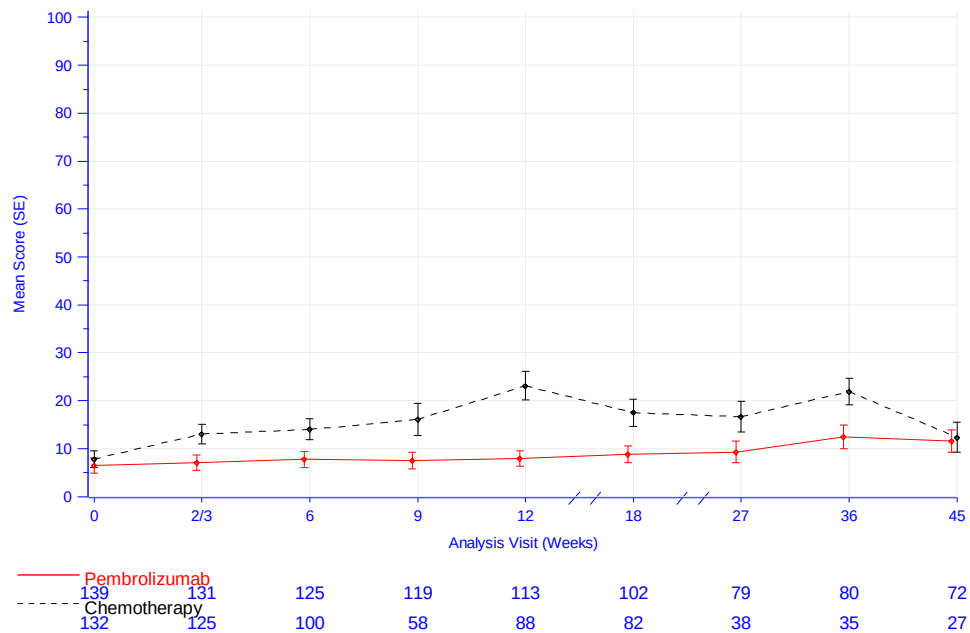
Aus Tabelle 4-53 und Abbildung 4-84 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Unkontrollierbarer Stuhldrang des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist und die Werte auf gleichbleibendem Niveau im Verlauf der Studie bleiben.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Wunde Hautstellen

Tabelle 4-54: Auswertung der Symptomskala Wunde Hautstellen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Wunde Hautstellen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	6,5 (18,8)	7,8 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	7,1 (18,5)	13,1 (22,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100

EORTC QLQ-CR29 Wunde Hautstellen	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Mittelwert (SD)	7,7 (18,5)	14 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	7,6 (19,1)	16,1 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	8 (17,4)	23,1 (27,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	8,8 (17,5)	17,5 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	9,3 (19,9)	16,7 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	12,5 (22,1)	21,9 (16,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	11,6 (19,5)	12,3 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-85: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Wunde Hautstellen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-54 und Abbildung 4-85 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Unkontrollierbarer StuhlDrang des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Im Interventionsarm bleiben die Werte eher konstant, während sich die Werte im Kontrollarm über den Studienverlauf hinweg unter Schwankungen leicht verschlechtern.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Peinlichkeitsempfinden

Tabelle 4-55: Auswertung der Symptomskala Peinlichkeitsempfinden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Peinlichkeitsempfinden	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	11,5 (24)	11,6 (24,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	13 (27,3)	12,5 (23,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100

EORTC QLQ-CR29 Peinlichkeitsempfinden	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Mittelwert (SD)	10,7 (26,3)	14,3 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	9,8 (23,5)	13,8 (27,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	13,3 (28)	11,7 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	12,4 (27,3)	11,8 (23,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	14,8 (29,6)	13,2 (29,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	12,5 (24,5)	19 (28,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	11,1 (24,4)	11,1 (24,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

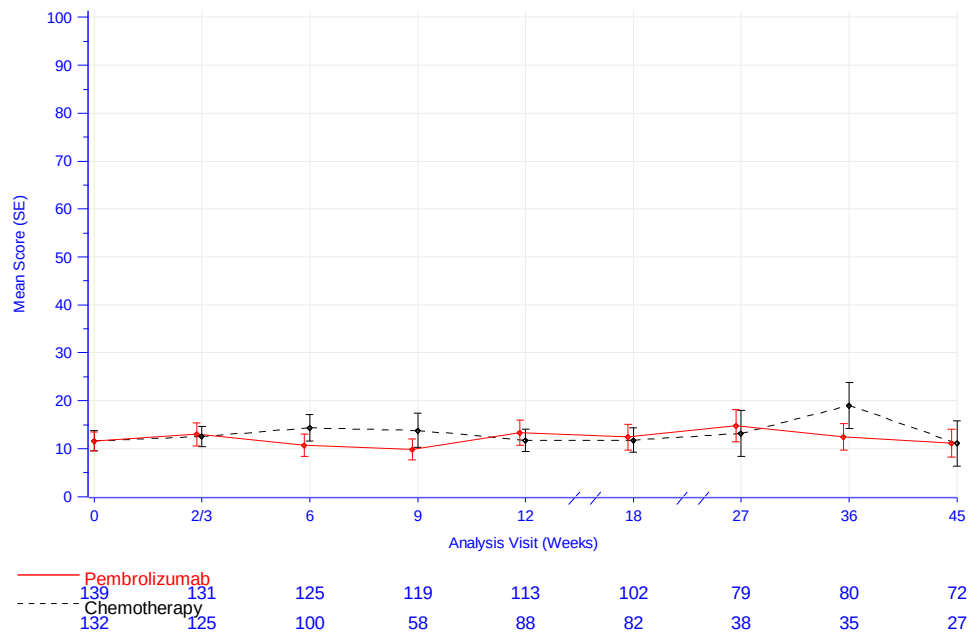


Abbildung 4-86: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Peinlichkeitsempfinden zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

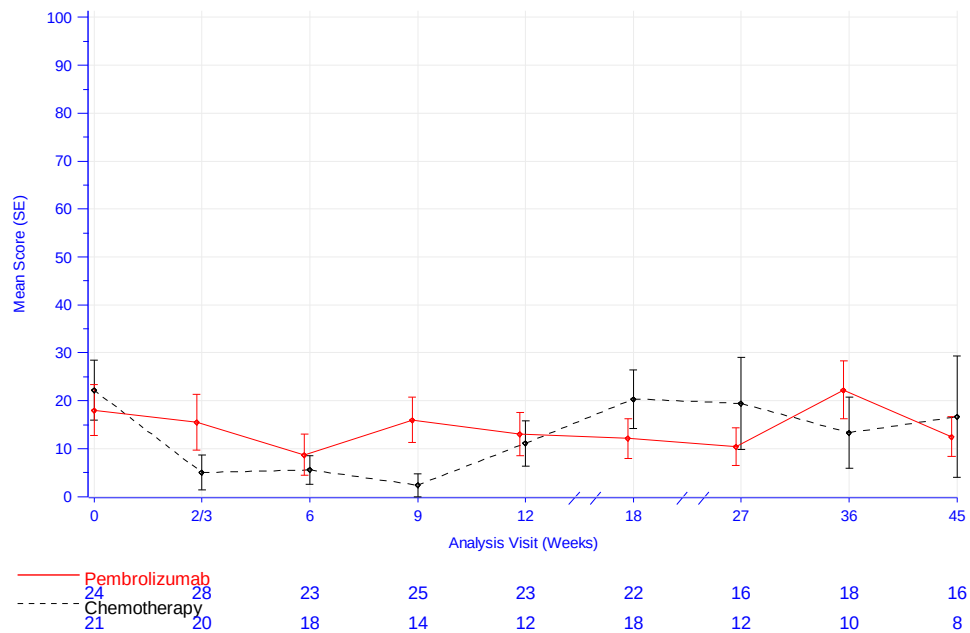
Aus Tabelle 4-55 und Abbildung 4-86 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Peinlichkeitsempfinden des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte beider Behandlungsarme bleiben über den gesamten Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf gleichem Niveau.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Probleme bei der Stomapflege

Tabelle 4-56: Auswertung der Symptomskala Probleme bei der Stomapflege zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Probleme bei der Stomapflege	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 33	Chemotherapie ^b N ^c = 31
Woche 0		
N ^d	24	21
Mittelwert (SD)	18,1 (26)	22,2 (28,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	28	20
Mittelwert (SD)	15,5 (30,7)	5 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 6		
N ^d	23	18
Mittelwert (SD)	8,7 (20,6)	5,6 (12,8)

EORTC QLQ-CR29 Probleme bei der Stomapflege	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 33	Chemotherapie ^b N ^c = 31
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 9		
N ^d	25	14
Mittelwert (SD)	16 (23,8)	2,4 (8,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 12		
N ^d	23	12
Mittelwert (SD)	13 (21,9)	11,1 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 18		
N ^d	22	18
Mittelwert (SD)	12,1 (19,4)	20,4 (25,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
Woche 27		
N ^d	16	12
Mittelwert (SD)	10,4 (16)	19,4 (33,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
Woche 36		
N ^d	18	10
Mittelwert (SD)	22,2 (25,6)	13,3 (23,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 45		
N ^d	16	8
Mittelwert (SD)	12,5 (16,7)	16,7 (35,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-87: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Probleme bei der Stomapflege zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

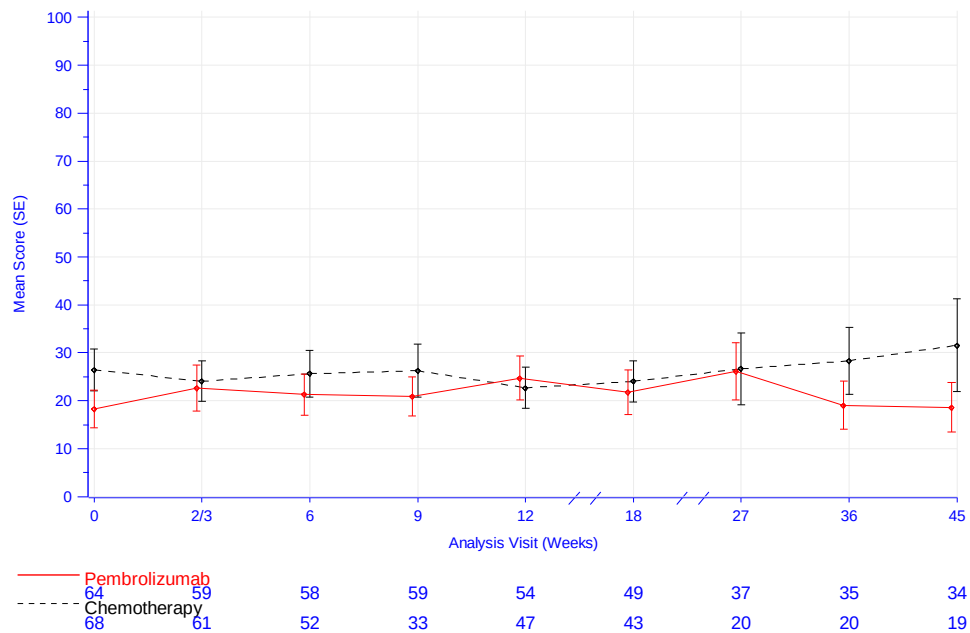
Aus Tabelle 4-56 und Abbildung 4-87 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Probleme bei der Stomapflege des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte beider Behandlungsarme schwanken stark.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann

Tabelle 4-57: Auswertung der Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Sexuelle Beschwerden Mann	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 70	Chemotherapie ^b N ^c = 73
Woche 0		
N ^d	64	68
Mittelwert (SD)	18,2 (31,4)	26,5 (36,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	59	61
Mittelwert (SD)	22,6 (36,8)	24 (32,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	58	52
Mittelwert (SD)	21,3 (32,3)	25,6 (35,3)

EORTC QLQ-CR29 Sexuelle Beschwerden Mann	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 70	Chemotherapie ^b N ^c = 73
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	59	33
Mittelwert (SD)	20,9 (31,5)	26,3 (32)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	54	47
Mittelwert (SD)	24,7 (33,8)	22,7 (29,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	49	43
Mittelwert (SD)	21,8 (32,3)	24 (28,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	37	20
Mittelwert (SD)	26,1 (36,1)	26,7 (33,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	35	20
Mittelwert (SD)	19 (29,5)	28,3 (31,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	34	19
Mittelwert (SD)	18,6 (29,8)	31,6 (42,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-88: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

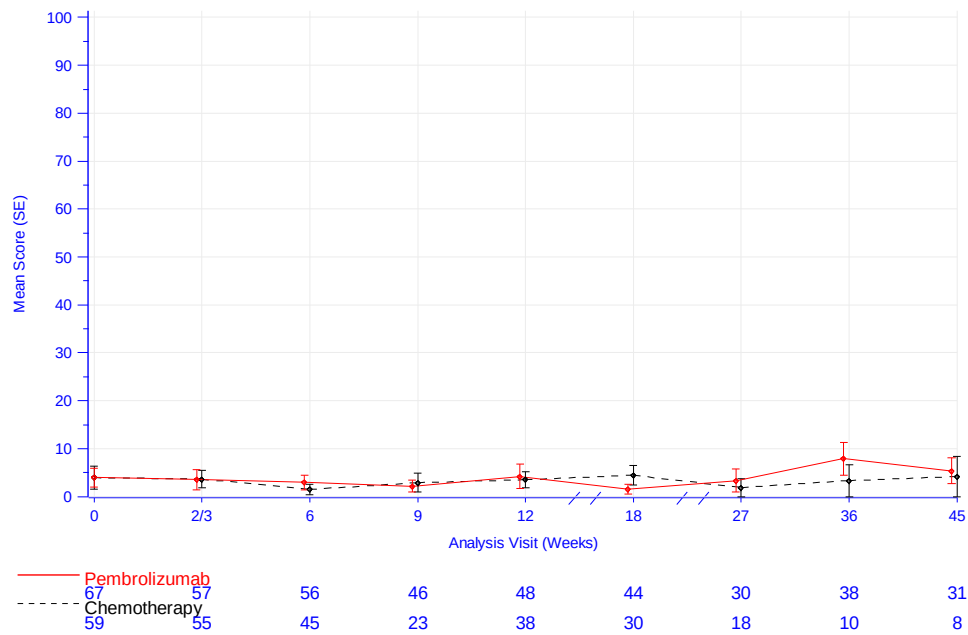
Aus Tabelle 4-57 und Abbildung 4-88 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert der Symptomskala Sexuelle Beschwerden Mann des EORTC QLQ-CR29 im Interventionsarm und Kontrollarm ähnlich ist. Beide Behandlungsarme bleiben auf ihrem Niveau unter Schwankungen gleich.

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau

Tabelle 4-58: Auswertung der Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Sexuelle Beschwerden Frau	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 78	Chemotherapie ^b N ^c = 67
Woche 0		
N ^d	67	59
Mittelwert (SD)	4 (15,9)	4 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	57	55
Mittelwert (SD)	3,5 (16,3)	3,6 (13,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 6		
N ^d	56	45
Mittelwert (SD)	3 (11,5)	1,5 (6,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

EORTC QLQ-CR29 Sexuelle Beschwerden Frau	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 78	Chemotherapie ^b N ^c = 67
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 9		
N ^d	46	23
Mittelwert (SD)	2,2 (8,3)	2,9 (9,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 12		
N ^d	48	38
Mittelwert (SD)	4,2 (17,7)	3,5 (10,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 18		
N ^d	44	30
Mittelwert (SD)	1,5 (7)	4,4 (11,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
Woche 27		
N ^d	30	18
Mittelwert (SD)	3,3 (13,4)	1,9 (7,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
Woche 36		
N ^d	38	10
Mittelwert (SD)	7,9 (21,1)	3,3 (10,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 45		
N ^d	31	8
Mittelwert (SD)	5,4 (15,1)	4,2 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-89: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

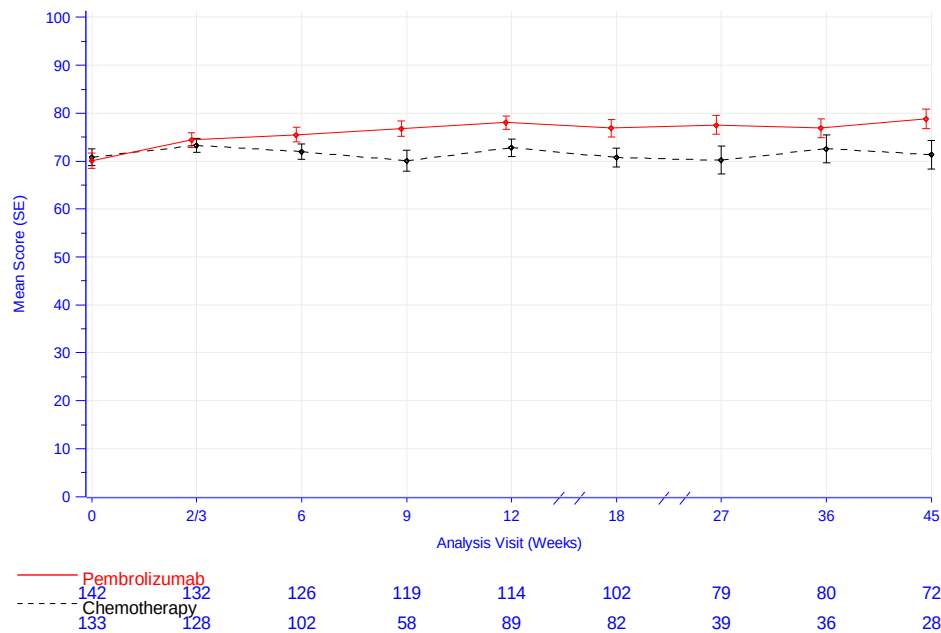
Aus Tabelle 4-58 und Abbildung 4-89 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für die Symptomskala Sexuelle Beschwerden Frau des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist und die Werte im Verlauf der Studie auf gleichbleibendem Niveau bleiben.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-59: Auswertung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 142
Woche 0		
N ^d	142	133
Mittelwert (SD)	70,1 (18,9)	70,8 (19,8)
Median (Q1; Q3)	70,5 (56; 85)	75 (60; 83)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	128
Mittelwert (SD)	74,4 (17,1)	73,3 (16,5)
Median (Q1; Q3)	80 (65; 88,5)	75,5 (60; 87,5)
Min, Max	27; 100	30; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	75,5 (17,5)	72 (16,2)

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 142
Median (Q1; Q3)	80 (67; 90)	72,5 (60; 81)
Min, Max	13; 100	19; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	76,8 (17,7)	70,1 (16,3)
Median (Q1; Q3)	80 (68; 90)	70 (59; 84)
Min, Max	0; 100	30; 100
Woche 12		
N ^d	114	89
Mittelwert (SD)	78,1 (15)	72,8 (16,7)
Median (Q1; Q3)	80 (69; 90)	76 (65; 82)
Min, Max	29; 100	10; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	76,9 (17,9)	70,8 (18,2)
Median (Q1; Q3)	81 (67; 90)	76,5 (60; 83)
Min, Max	4; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	39
Mittelwert (SD)	77,6 (17,1)	70,2 (18,3)
Median (Q1; Q3)	80 (70; 90)	70 (50; 89)
Min, Max	10; 100	30; 95
Woche 36		
N ^d	80	36
Mittelwert (SD)	76,9 (17,6)	72,6 (17,3)
Median (Q1; Q3)	80 (64; 90)	78,5 (60; 85,5)
Min, Max	30; 100	30; 100
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	78,8 (17,4)	71,4 (15,6)
Median (Q1; Q3)	84 (71,5; 90)	72,5 (60; 82,5)
Min, Max	20; 100	38; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: Visuelle Analogskala		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-90: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-59 und Abbildung 4-90 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert für den Gesundheitszustand der VAS des EQ-5D in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm bleiben auf einem Niveau über den gesamten Studienverlauf, während sich die Werte im Interventionsarm leicht verbessern.

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.

4.3.1.3.1.2.3 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 4-60: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 177	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. 1 Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. 2 Patienten, die auf eine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. 3 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) nach maximal einer fehlenden Krankheitsbewertung hatten, werden zum Zeitpunkt des Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet. 4 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden Krankheitsbewertungen hatten, werden zum Zeitpunkt des Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet. 5 Patienten, die nach Randomisierung UND vor Beginn einer Folgetherapie bzw. vor einer neuen Behandlungsphase eine Operation mit kurativer Absicht hatten, werden zum Zeitpunkt der Operation zensiert. 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 Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Das <u>Progressionsfreie Überleben 2</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression in der nächsten Therapielinie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. 1 Patienten mit einem Ereignis (Progression oder Tod) werden zum Zeitpunkt der ersten Progression oder Tod in der nächsten Therapielinie gewertet, je nachdem was zuerst eintritt. 2 Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod) in der nächsten Therapielinie werden, wenn der Patient gemäß Protokoll vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Pembrolizumab (Cross-over) gewechselt hat oder die Behandlung mit Pembrolizumab wieder aufgenommen hat (Second Course Treatment), zum Zeitpunkt der letzten Nicht-Krankheitsprogressionserfassung im Cross-over oder in der Second Course Phase zensiert. Liegt keine Krankheitsbewertung nach Cross-over bzw. Beginn der Second Course Phase vor, wird der Patient am letzten bekannten Datum, an dem er noch lebte, zensiert. 3 Wenn der Patient nicht in die nächste Therapielinie gewechselt hat, wird der Patient zum Zeitpunkt des Todes gewertet bzw. am letzten bekannten Datum, an dem er noch lebte, zensiert. 4 Eine Krankheitsprogression oder Tod nach einer Operation mit kurativer Absicht in der initialen Behandlungsphase wird ebenfalls als Ereignis gezählt. Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) nach einer Operation mit kurativer Absicht hatten, werden zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression bzw. zum Zeitpunkt des Todes nach der Operation gewertet. 5 Patienten, die kein Ereignis (Progression oder Tod) nach einer Operation mit kurativer Absicht hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung gewertet.

Studie	Operationalisierung
	6 Patienten, die kein Ereignis (Progression oder Tod) und keine Krankheitsbewertung nach einer Operation mit kurativer Absicht hatten, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt an dem sie noch lebten, zensiert. Die <u>Objektive Ansprechrare</u> ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten bestätigten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten bestätigten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. 1 Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. 2 Patienten, die auf eine Folgetherapie wechselten, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. 3 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Krankheitsbewertungen hatten, werden zum letzten verfügbaren Zeitpunkt vor den zwei fehlenden aufeinander folgenden Krankheitsbewertungen zensiert. 4 Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) nach maximal einer fehlenden Krankheitsbewertung hatten, werden zum Zeitpunkt des Ereignisses (Progression oder Tod) gewertet. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention-to-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte 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 177						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Progressionsfreies Überleben 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrates	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ergänzenden Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben 2, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 177 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Die Bewertung der Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Endpunkterheber waren somit für diese Endpunkte verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf die ergänzenden Morbiditätsendpunkte (87). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ergänzende Morbiditätsendpunkte 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 der Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben 2, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen ergänzend dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	153	82 (53,6)	16,5 [5,4; 32,4]	154	113 (73,4)	8,2 [6,1; 10,2]	0,60 [0,45; 0,80]	< 0,001

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 177. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,45; 0,80]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 16,5 Monate im Interventionsarm und 8,2 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-62, Abbildung 4-91). Dies entspricht einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens für Patienten im Interventionsarm.

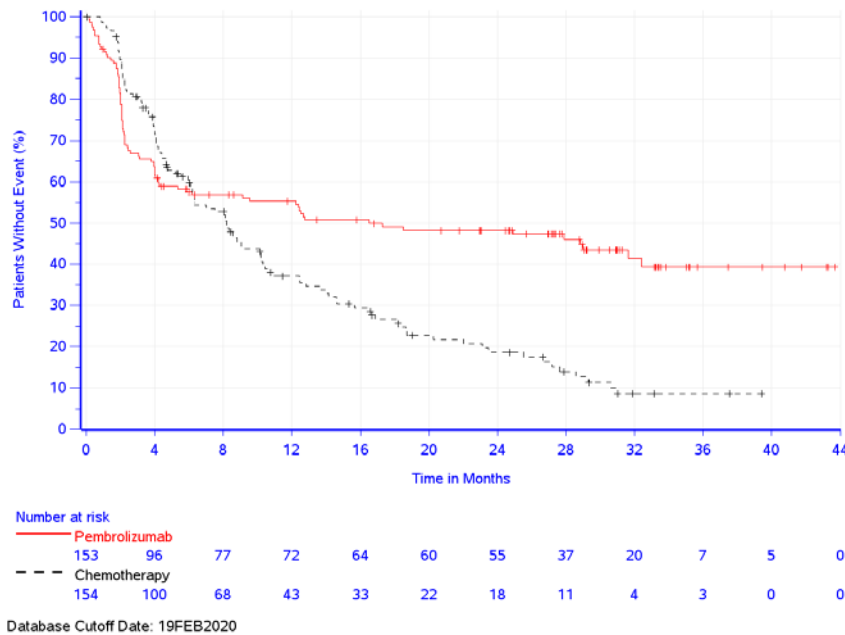


Abbildung 4-91: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 177

Progressionsfreies Überleben 2

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Progressionsfreies Überleben 2	153 59 (38,6)	Nicht erreicht [-; -]	154 84 (54,5)	23,5 [16,6; 32,6]	0,63 [0,45; 0,88]	0,007

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 ist ein explorativer Endpunkt der Studie KEYNOTE 177. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p = 0,007) zugunsten von Pembrolizumab. Das mediane progressionsfreie Überleben 2 beträgt im Kontrollarm 23,5 Monate, im Interventionsarm wurde dieses zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19. Februar 2020 nicht erreicht (Tabelle 4-63, Abbildung 4-92).

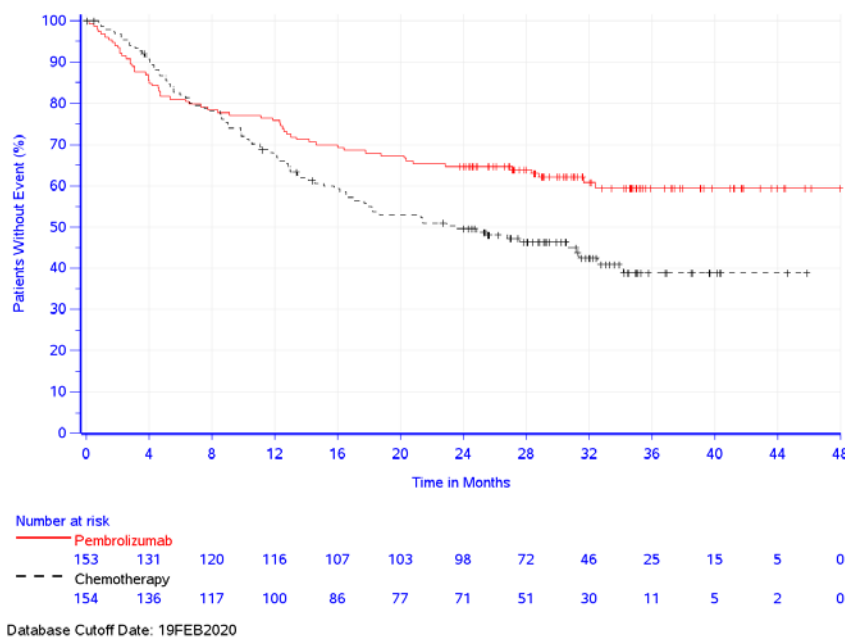


Abbildung 4-92: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 in der Studie KEYNOTE 177

Objektive Ansprechrare

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrare aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e	Adjustierte Risikodifferenz ^f [95 %-KI]
Objektive Ansprechrare ^g	153	67 (43,8)	154	51 (33,1)	1,32 [0,99; 1,76]	0,057	10,67 [-0,23; 21,34]

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Intention-to-Treat Population
d: Berechnung des Peto-OR statt des Mantel-Haenszel-RR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Methode nach Miettinen und Nurminen
g: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Der Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen liegt im Interventionsarm bei 43,8 % und im Kontrollarm bei 33,1 %. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der beiden Behandlungsarme (RR [95 %-KI]: 1,32 [0,99; 1,76]; p = 0,057) (Tabelle 4-64).

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19. Februar 2020 beträgt die mediane Zeit bis zum Ansprechen im Interventionsarm 2,2 Monate und im Kontrollarm 2,1 Monate. Die mediane Dauer des Ansprechens im Interventionsarm wurde nicht erreicht und beträgt 10,6 Monate im

Kontrollarm. Während im Interventionsarm 17 Patienten (11,1 %) ein bestätigtes komplettes und 50 Patienten (32,7 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 6 Patienten (3,9 %) mit einem bestätigtem komplettem und 45 Patienten (29,2 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate ist mit 50 Patienten (85,1 %) im Interventionsarm höher als mit 19 Patienten (43,8 %) im Kontrollarm.

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

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 177	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der globale Gesundheitsstatus und die fünf Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 und die fünf Funktionsskalen des eEORTC QLQ-CR29 Fragebogens Version 2.1 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 sieben-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht. Der krankheitsspezifische <u>EORTC QLQ-CR29</u> ist ein validiertes Instrument und umfasst 29 Fragen, von denen bis zu drei verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperbild, Sorge um die Gesundheit, Sorge um das Gewicht, Sexuelles Interesse Mann und Sexuelles Interesse Frau. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (122) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen. 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 In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend zur Hauptanalyse zwei weitere Analysen dargestellt: • <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.

- Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II): 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 gemäß Protokoll dargestellt.

Für den EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29 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, die zu Baseline (Woche 0) keinen Wert haben, gehen nicht in die Ereigniszeitanalysen der patientenberichteten Endpunkte ein.

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 eEORTC QLQ-C30, eEORTC QLQ-CR29 und eEQ-5D-Fragebogen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Woche 2/3, 6, 9, 12, 18, 27, 36 und maximal bis Woche 45 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 19. Februar 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; (e)EORTC QLQ-CR29: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; eEQ-5D: Electronic EuroQoL-5 Dimensions; 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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) 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 177						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-CR29 ^c	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. c: Dies umfasst die Darstellung der Funktionsskalen Körperbild, Sorge um die Gesundheit, Sorge um das Gewicht, Sexuelles Interesse Mann und Sexuelles Interesse Frau EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; (e)EORTC QLQ-CR29: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; 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) der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 sind prinzipiell positiv zu bewerten. Ab Woche 27 lag die Rücklaufquote im Kontrollarm bis zum Studienende unter 70 %. Fehlende Werte lassen sich zum größten Teil durch Krankheitsprogression erklären. Eine detaillierte Übersicht über die Rücklaufquoten inklusive der Gründe für das Fehlen von Werten der patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 sind in Anhang 4-G dargestellt.

Das Verzerrungspotential 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

Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	141	64 (45,4)	8,5 [4,2; -]	131	79 (60,3)	2,9 [1,8; 4,2]	0,56 [0,40; 0,78]	< 0,001
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	141	51 (36,2)	Nicht erreicht [8,5; -]	131	75 (57,3)	3,3 [1,9; 4,8]	0,51 [0,35; 0,73]	< 0,001
Rollenfunktion	141	72 (51,1)	6,6 [2,8; 10,6]	131	87 (66,4)	1,9 [1,4; 2,8]	0,54 [0,39; 0,74]	< 0,001
Emotionale Funktion	141	39 (27,7)	10,8 [10,8; -]	131	38 (29,0)	10,6 [8,7; 11,3]	0,83 [0,53; 1,31]	0,423
Kognitive Funktion	141	60 (42,6)	8,3 [4,4; -]	131	59 (45,0)	6,0 [3,0; 10,6]	0,77 [0,54; 1,11]	0,164
Soziale Funktion	141	59 (41,8)	10,6 [6,6; -]	131	74 (56,5)	2,5 [1,5; 5,5]	0,53 [0,37; 0,74]	< 0,001
EORTC QLQ-CR29 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperbild	139	72 (51,8)	6,2 [2,2; 8,3]	132	78 (59,1)	2,8 [1,6; 3,7]	0,69 [0,50; 0,95]	0,022
Sorge um die Gesundheit	139	42 (30,2)	Nicht erreicht [-; -]	132	36 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,64; 1,56]	0,998
Sorge um das Gewicht	139	52 (37,4)	10,6 [8,5; 11,3]	132	50 (37,9)	8,5 [4,6; -]	0,77 [0,52; 1,14]	0,195
Sexuelles Interesse Mann	65	24 (36,9)	Nicht erreicht [6,2; -]	68	26 (38,2)	Nicht erreicht [3,0; -]	0,80 [0,46; 1,40]	0,443
Sexuelles Interesse Frau	72	6 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	63	13 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,14; 1,00]	0,049
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline d: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life								

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]: 0,56 [0,40; 0,78]; $p < 0,001$) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,35; 0,73]; $p < 0,001$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,39; 0,74]; $p < 0,001$) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-67, Abbildung 4-93 bis Abbildung 4-98). In den Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-67, Abbildung 4-96 und Abbildung 4-97).

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-CR29 in den Funktionsskalen Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,50; 0,95]; $p = 0,022$) und Sexuelles Interesse Frau (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,14; 1,00]; $p = 0,049$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-67, Abbildung 4-99 bis Abbildung 4-103). In den Funktionsskalen, Sorge um die Gesundheit, Sorge um das Gewicht sowie Sexuelles Interesse Mann zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-67, Abbildung 4-100 bis Abbildung 4-102).

Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskalen/Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

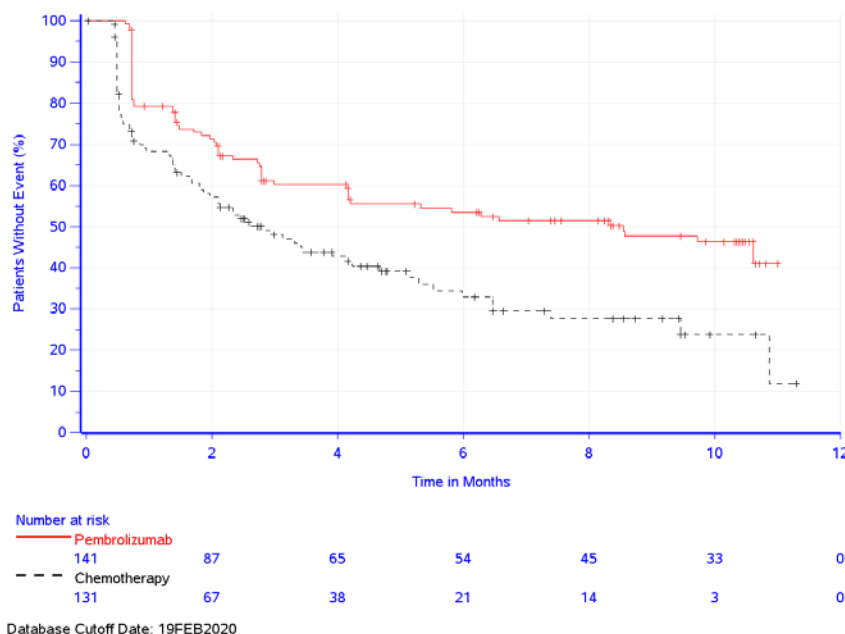


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

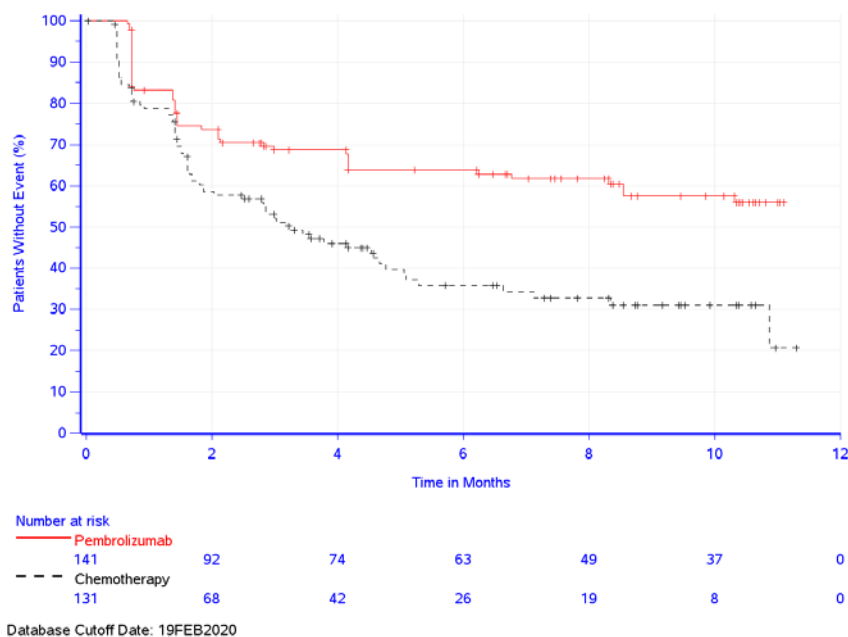


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

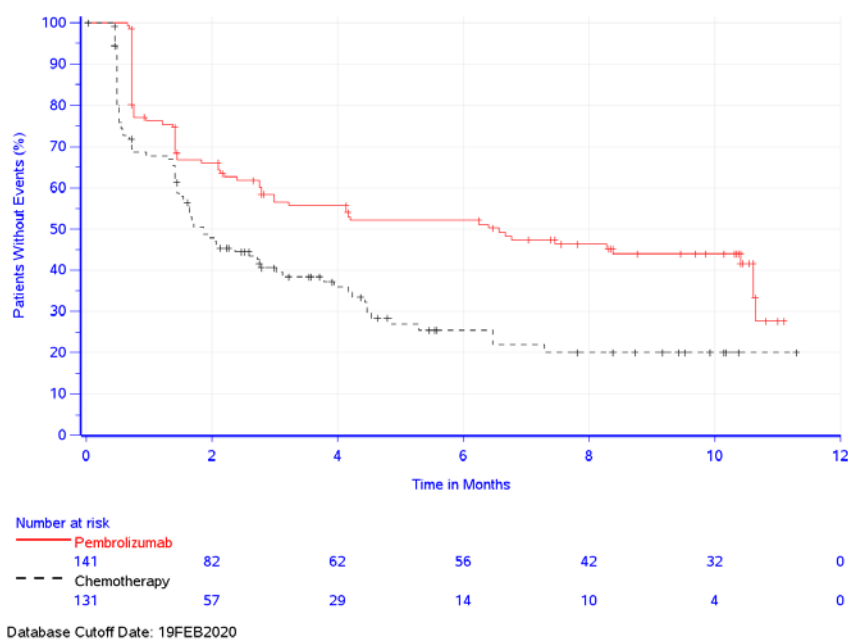


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

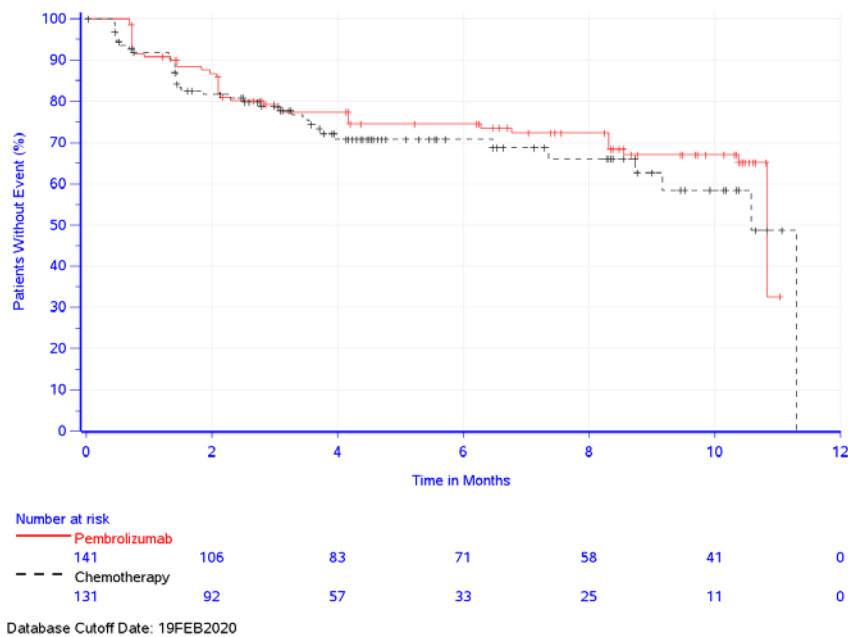


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

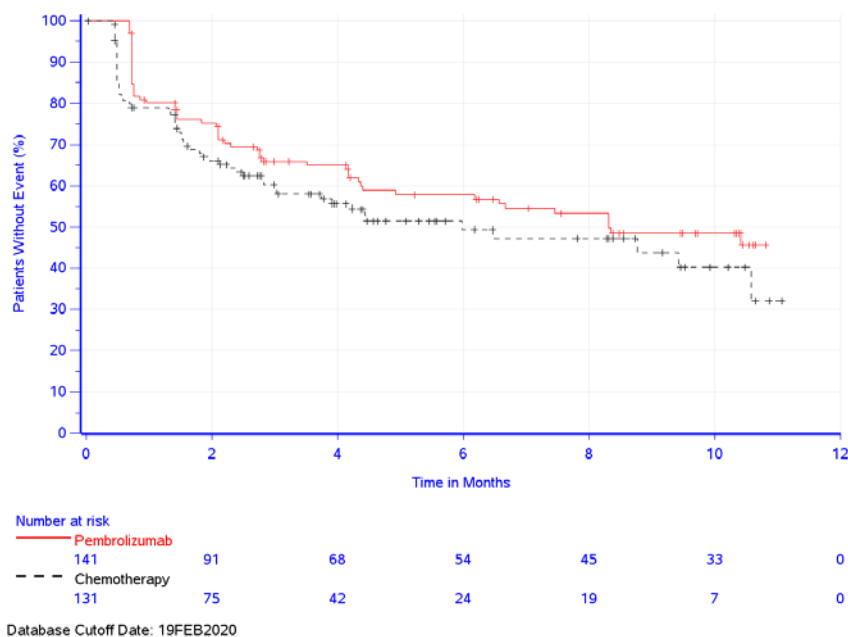


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

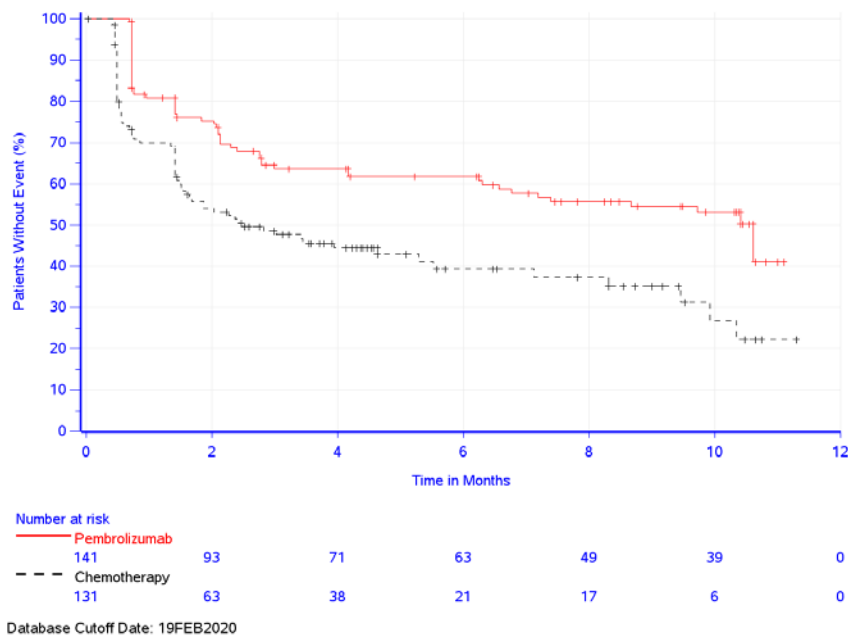


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-CR29

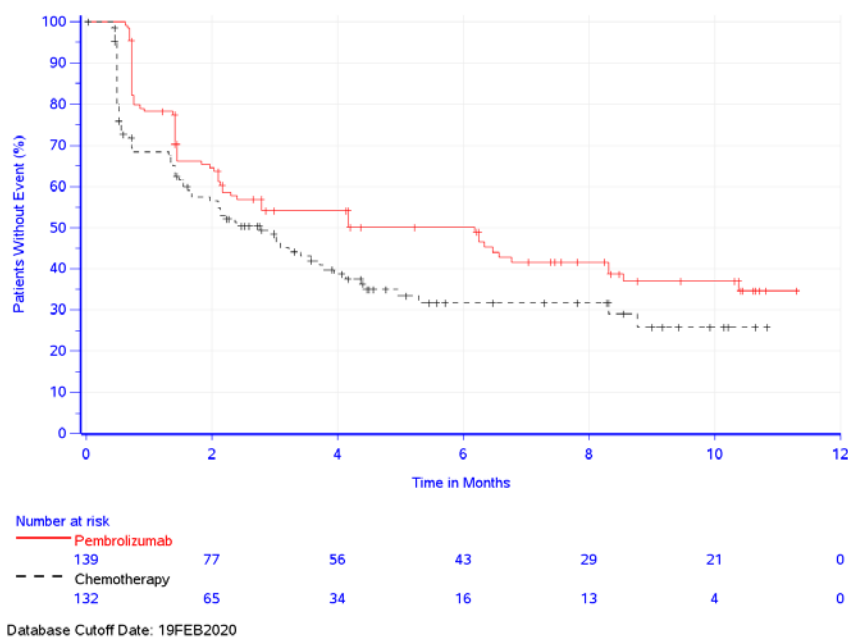


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

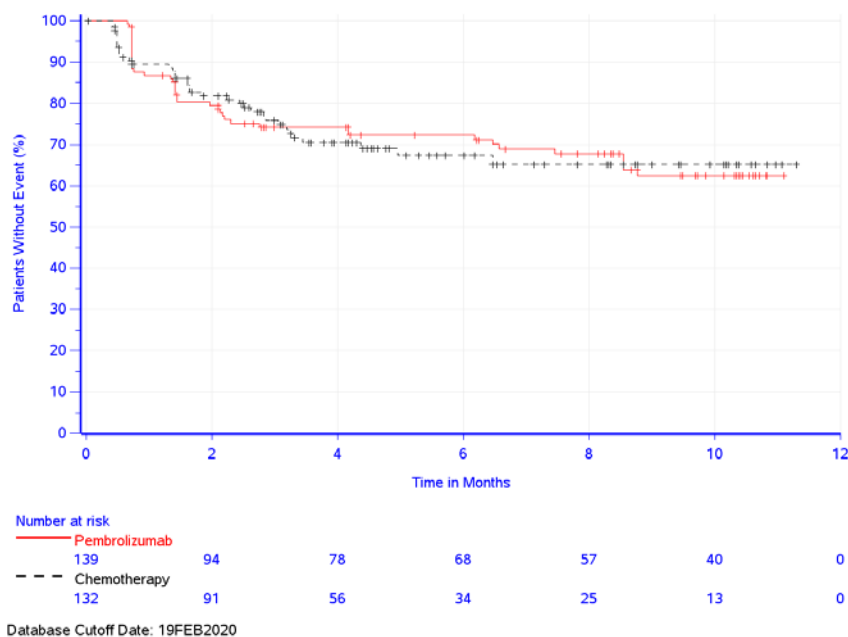


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Sorge um die Gesundheit des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

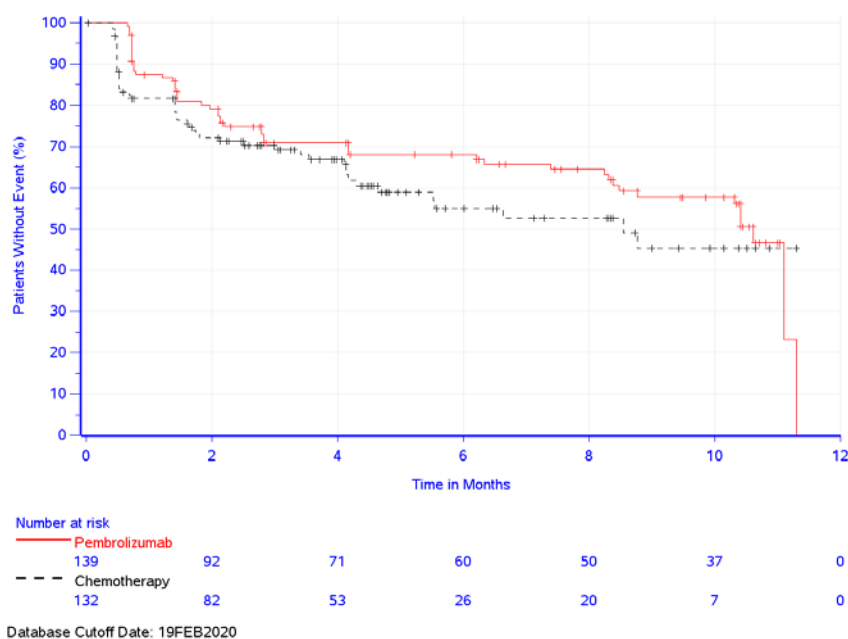


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Sorge um das Gewicht des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

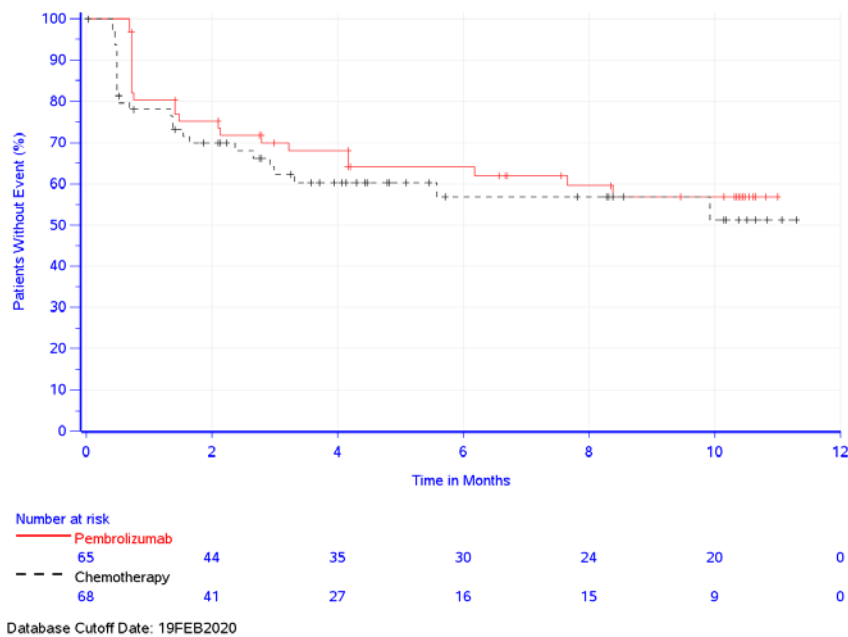


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

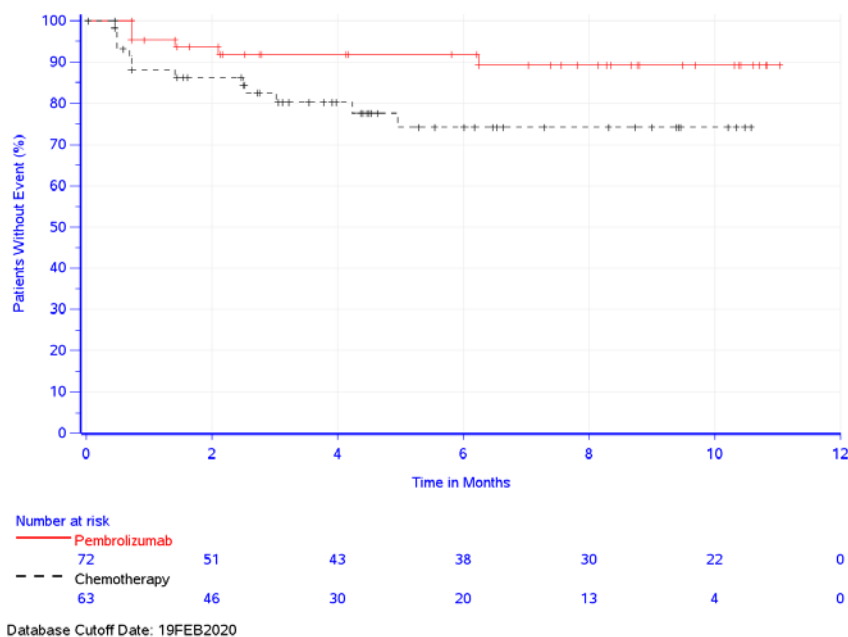


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

Ergänzende Analysen**Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I)**

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis ^d N ^c	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten n (%) [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis ^d N ^c	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten n (%) [95 %-KI]		Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	141	43 (30,5)	Nicht erreicht [10,6; -]	131	56 (42,7)	6,5 [4,5; 10,9]	0,56 [0,37; 0,83]	0,004
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	141	39 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	131	63 (48,1)	5,1 [3,8; 8,6]	0,45 [0,30; 0,68]	< 0,001
Rollenfunktion	141	58 (41,1)	10,6 [8,3; -]	131	76 (58,0)	3,9 [2,4; 4,5]	0,49 [0,35; 0,69]	< 0,001
Emotionale Funktion	141	21 (14,9)	Nicht erreicht [10,7; -]	131	23 (17,6)	11,3 [10,6; 11,3]	0,69 [0,38; 1,25]	0,219
Kognitive Funktion	141	41 (29,1)	11,0 [10,8; -]	131	40 (30,5)	10,6 [9,4; -]	0,76 [0,49; 1,18]	0,219
Soziale Funktion	141	45 (31,9)	10,6 [10,4; -]	131	58 (44,3)	9,5 [4,6; 10,3]	0,50 [0,34; 0,75]	< 0,001
EORTC QLQ-CR29 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperbild	139	52 (37,4)	10,4 [8,5; -]	132	66 (50,0)	4,4 [3,0; 8,3]	0,59 [0,41; 0,85]	0,005
Sorge um die Gesundheit	139	29 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	132	28 (21,2)	Nicht erreicht [10,9; -]	0,85 [0,50; 1,44]	0,544
Sorge um das Gewicht	139	32 (23,0)	11,1 [10,6; 11,3]	132	37 (28,0)	Nicht erreicht [8,5; -]	0,58 [0,36; 0,94]	0,028
Sexuelles Interesse Mann	65	17 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	68	22 (32,4)	Nicht erreicht [9,9; -]	0,70 [0,37; 1,31]	0,262
Sexuelles Interesse Frau	72	4 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	63	11 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,10; 0,96]	0,043

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline
d: Die bestätigte Verschlechterung (Definition I) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmediation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung. Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren Erhebung verschlechtert.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt 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]: 0,56 [0,37; 0,68]; $p < 0,001$) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,30; 0,68]; $p < 0,001$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,35; 0,69]; $p < 0,001$) und Soziale Funktion

(HR [95 %-KI]: 0,50 [0,34; 0,75]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-68, Abbildung 4-104 bis Abbildung 4-109:). In den Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-68, Abbildung 4-107 und Abbildung 4-108).

Für den EORTC QLQ-CR29 zeigt sich in den Funktionsskalen Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,41; 0,85]; $p = 0,005$), Sorge um das Gewicht (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,36; 0,94]; $p = 0,028$) und Sexuelles Interesse Frau (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,10; 0,96]; $p = 0,043$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-68, Abbildung 4-110 bis Abbildung 4-114). In den Funktionsskalen Sorge um die Gesundheit sowie Sexuelles Interesse Mann zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-68, Abbildung 4-111 und Abbildung 4-113).

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

Kaplan-Meier-Kurven für signifikante Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

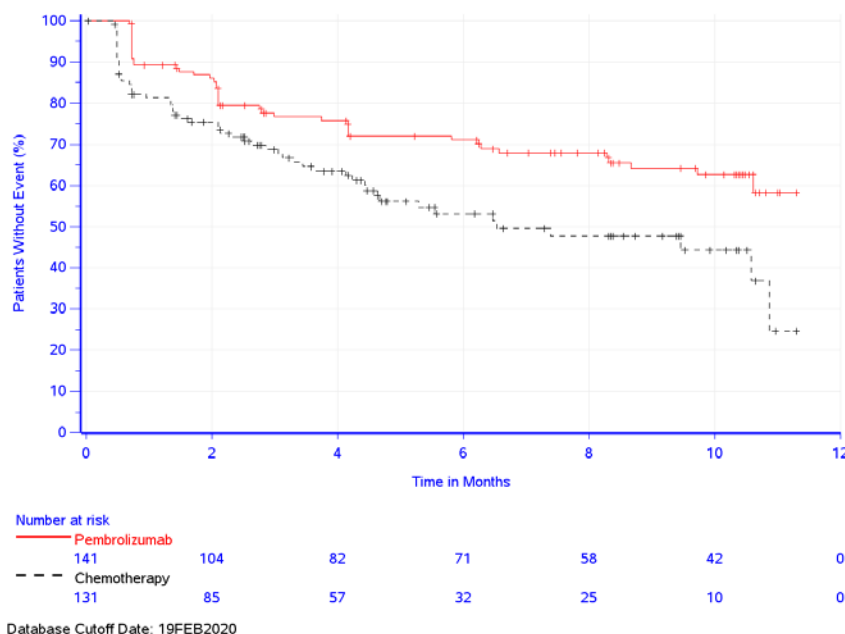


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

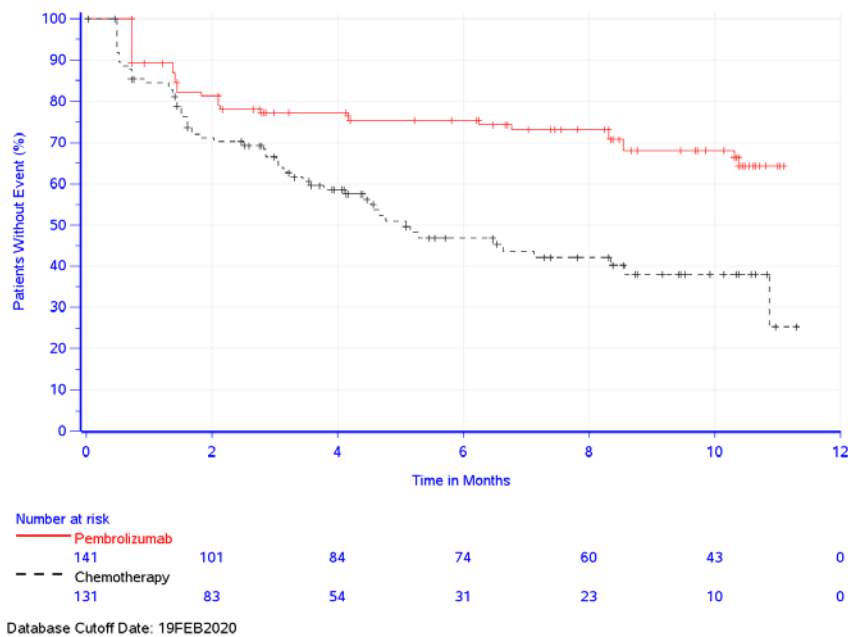


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

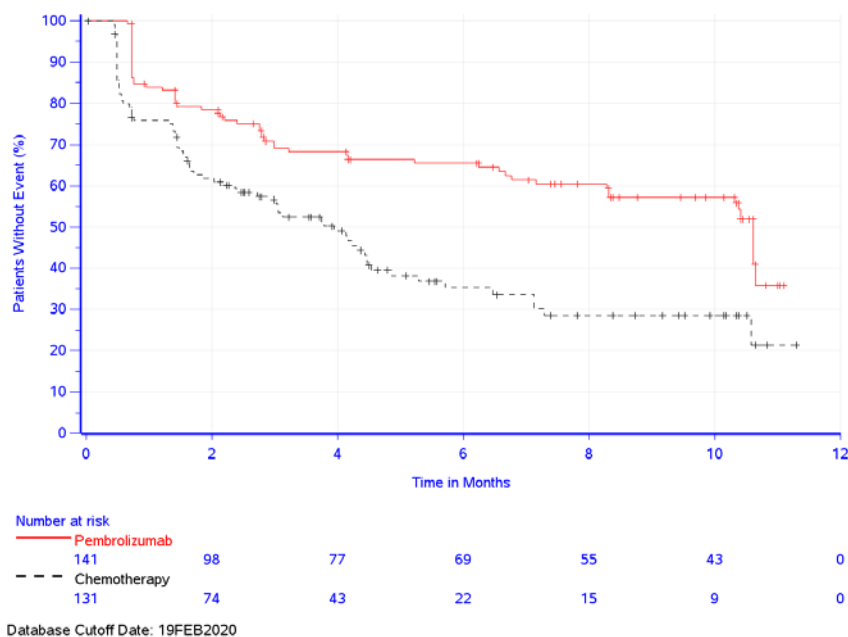


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

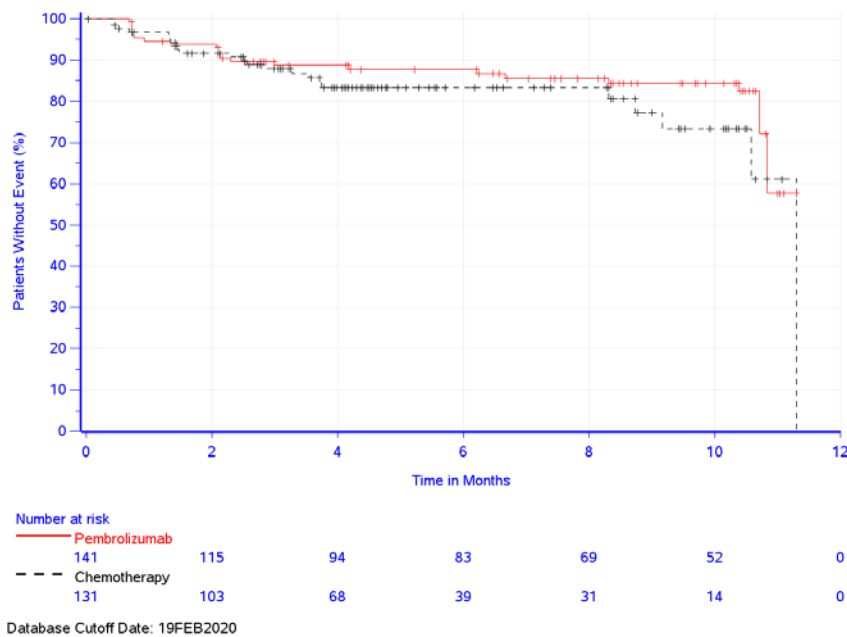


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

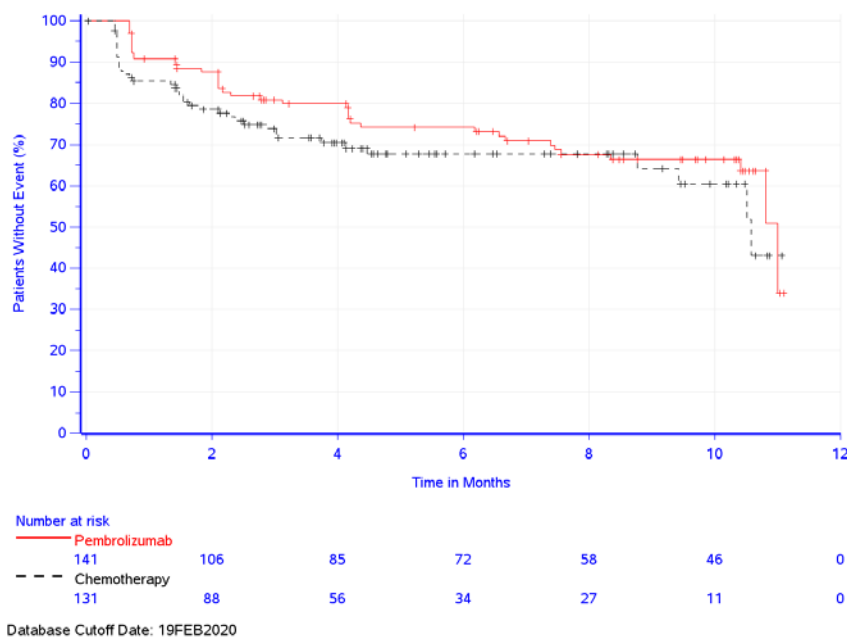


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

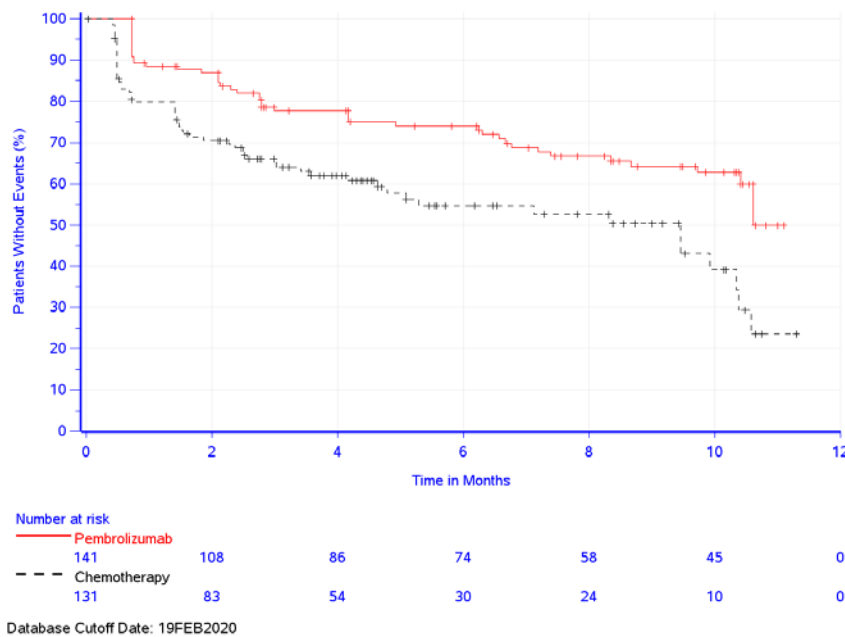


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

Kaplan-Meier-Kurven für signifikante Funktionsskalen des EORTC QLQ-CR29

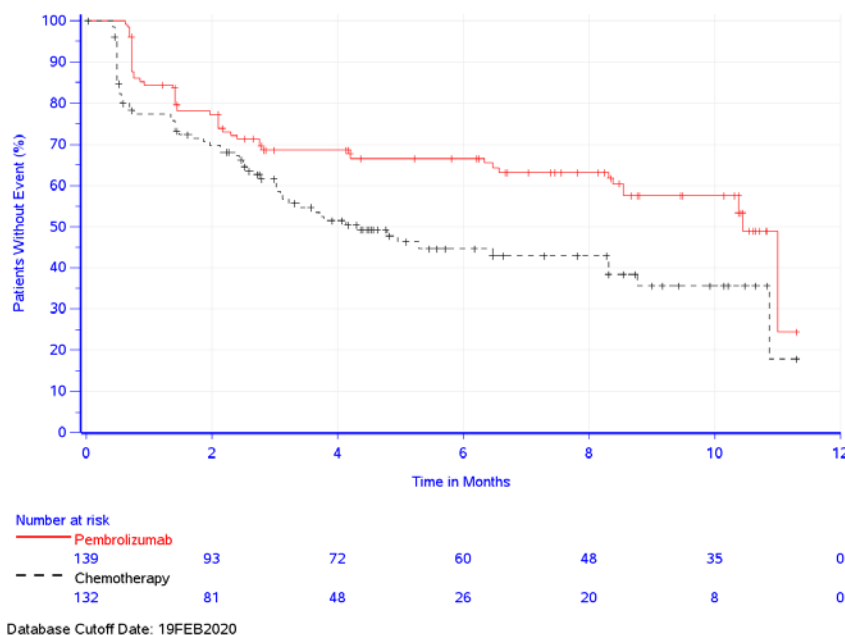


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

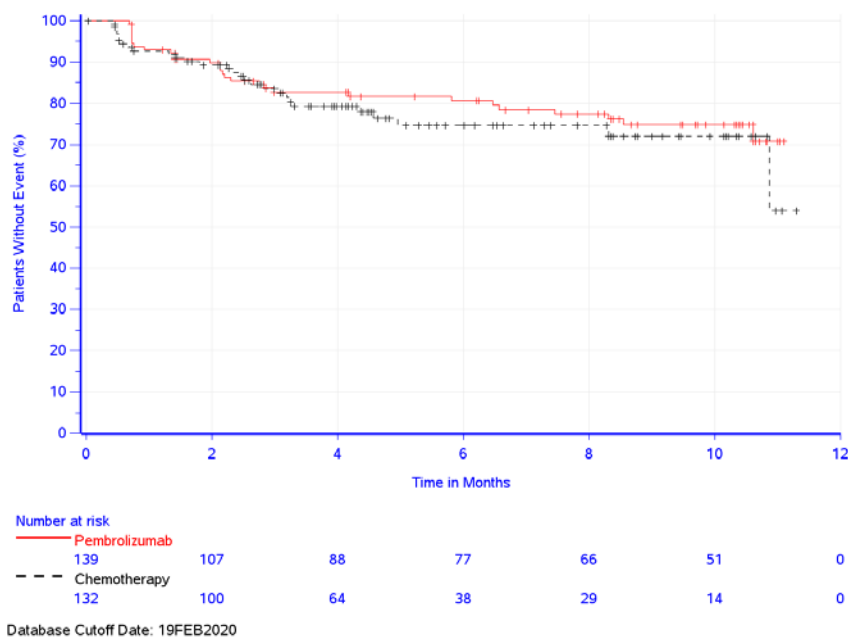


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Sorge um die Gesundheit des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

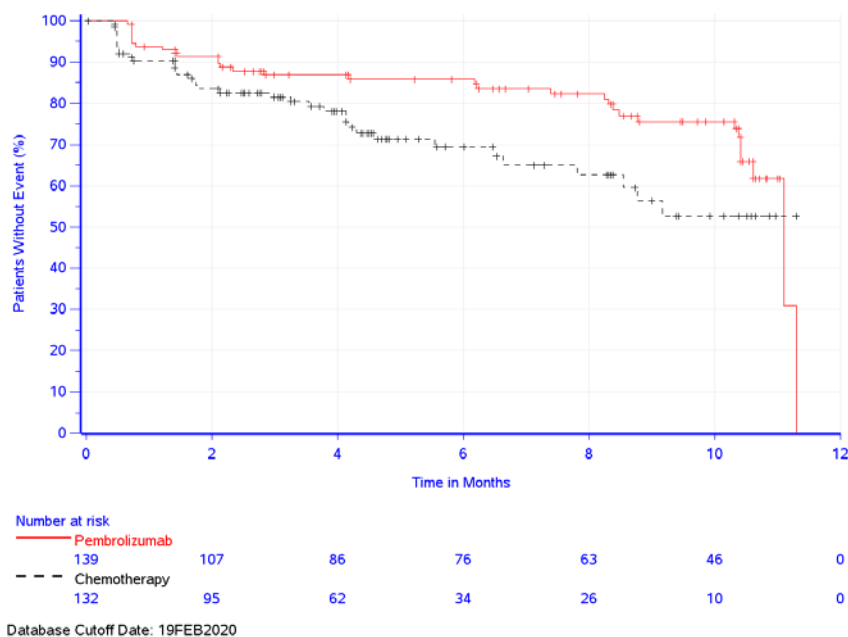


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Sorge um das Gewicht des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

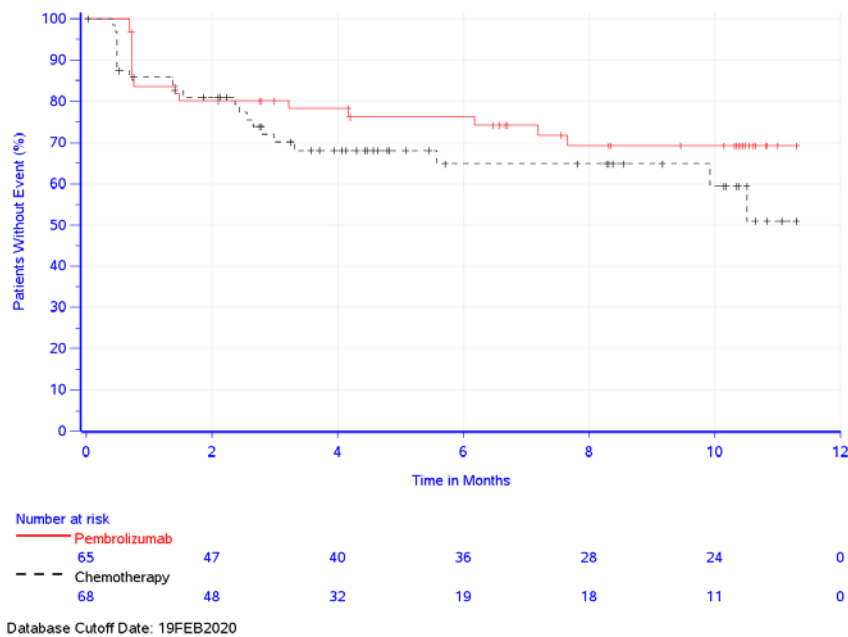


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

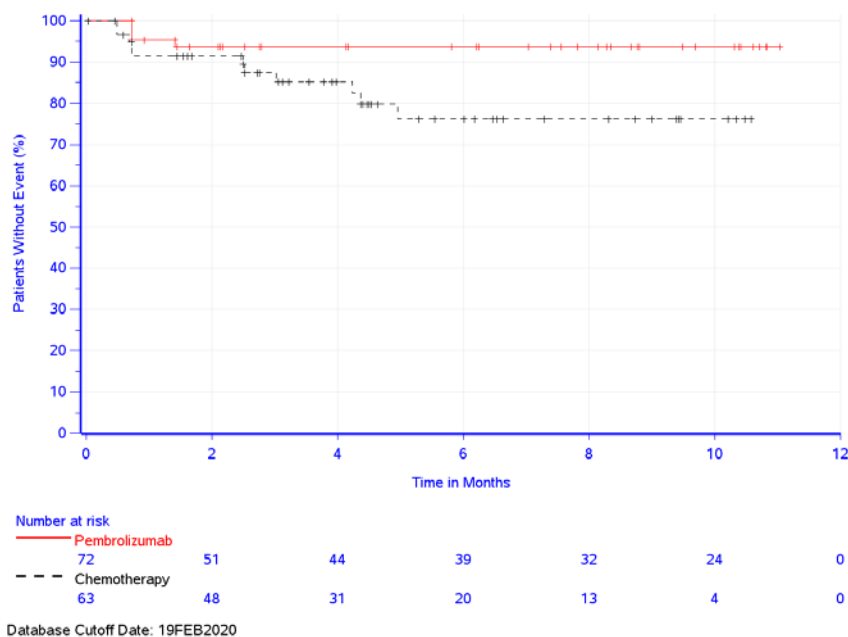


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition I) für die Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau des EORTC QLQ-CR29 in der Studie KEYNOTE 177

Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	141	30 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	131	39 (29,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,38; 0,98]	0,042
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	141	29 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	131	45 (34,4)	Nicht erreicht [5,2; -]	0,50 [0,32; 0,81]	0,004
Soziale Funktion	141	27 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	131	39 (29,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,32; 0,87]	0,011

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline
d: Die bestätigte Verschlechterung (Definition II) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte mit einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life

Für die ergänzenden Analysen des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 beim globalen Gesundheitsstatus (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,38; 0,98]; p = 0,042) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,32; 0,81]; p = 0,004) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,87]; p = 0,011) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-69, Abbildung 4-115 bis Abbildung 4-117).

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

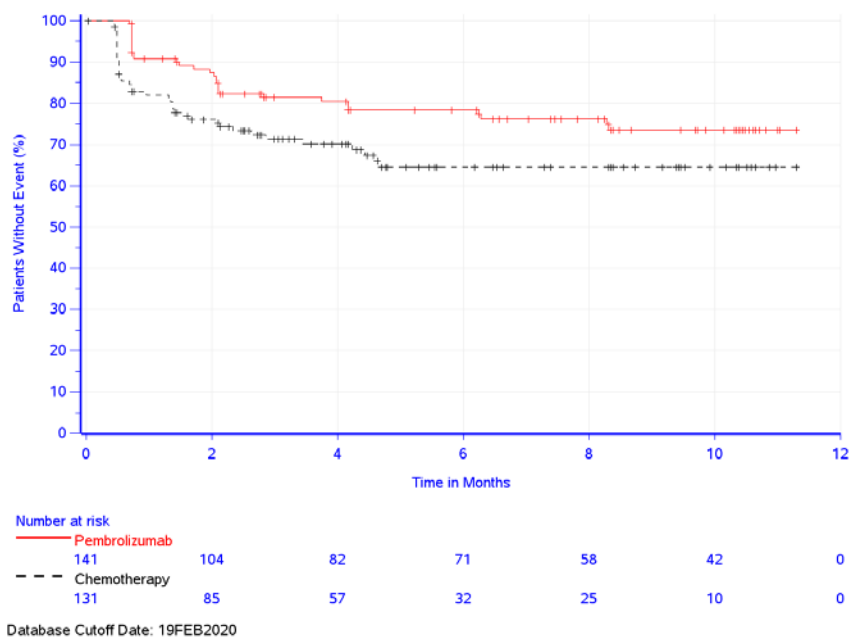


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

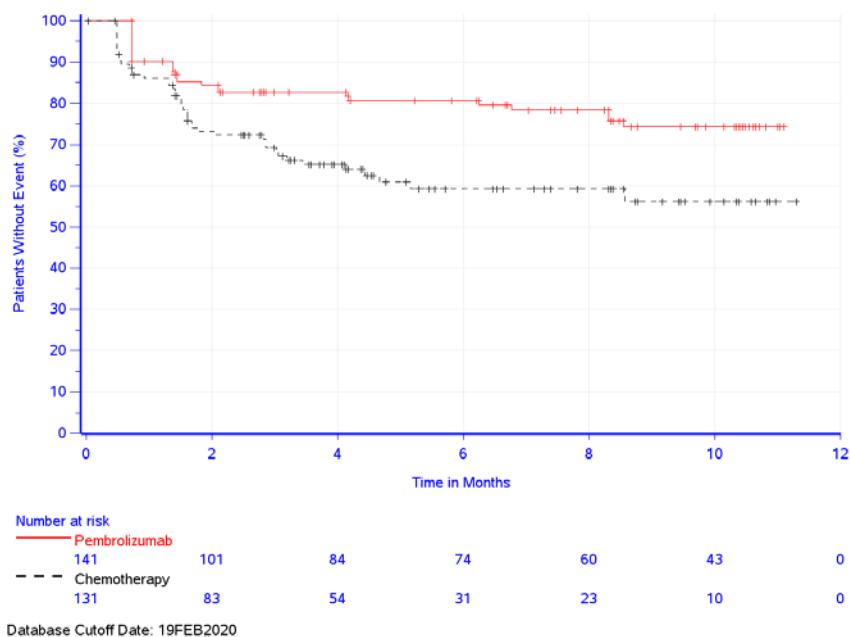


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

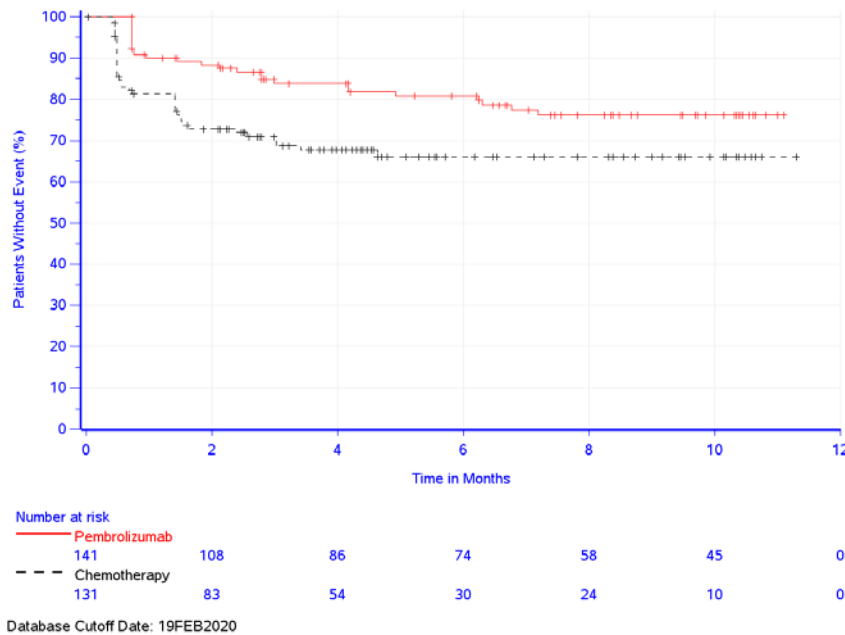


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Definition II) für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 177

Auswertung über den Studienverlauf

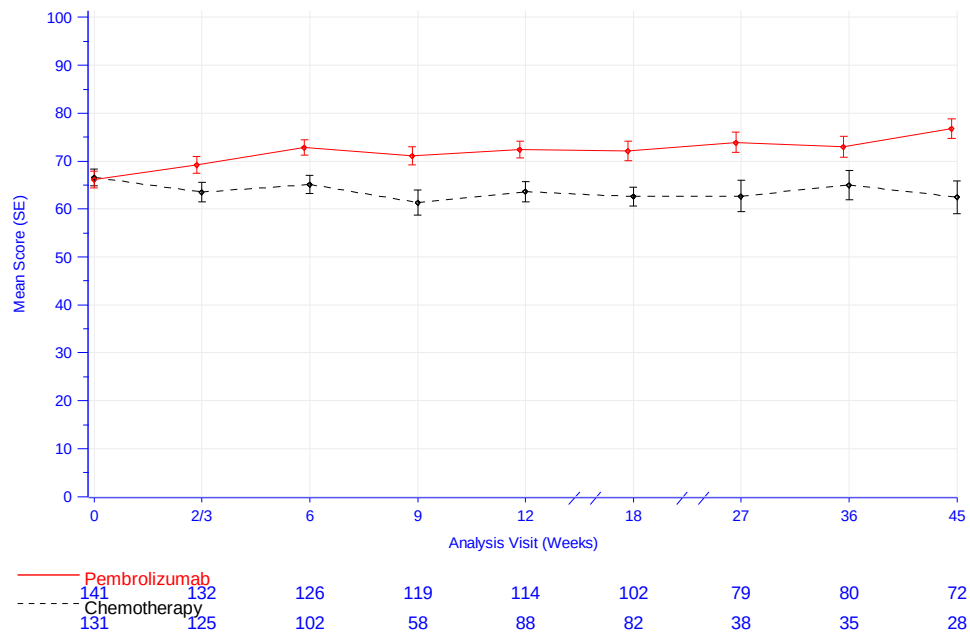
EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-70: Auswertung des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	66,2 (21)	66,6 (20,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	8,3; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	69,2 (20)	63,5 (22,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (54,2; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	72,9 (17,6)	65,1 (19)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 75)
Min, Max	25; 100	0; 100
Woche 9		

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	71,1 (20,5)	61,4 (20)
Median (Q1; Q3)	75 (58,3; 83,3)	66,7 (50; 75)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	72,4 (18,8)	63,6 (20,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	72,1 (20,5)	62,6 (17,7)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 75)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	73,9 (18,8)	62,7 (20)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 75)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	73 (19,9)	65 (18,4)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 91,7
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	76,9 (17,3)	62,5 (18,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 75)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 91,7
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-118: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-70 und Abbildung 4-118 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm bleiben über den gesamten Studienverlauf auf gleichem Niveau, während sich die Werte im Interventionsarm leicht verbessern.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-71: Auswertung der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	79,1 (21)	81 (18,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	6,7; 100	13,3; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	79,2 (19,6)	79,9 (19,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max	13,3; 100	13,3; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	84,1 (15,6)	78,6 (18,8)

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 93,3)	80 (66,7; 93,3)
Min, Max	20; 100	13,3; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	83,3 (17,7)	79,1 (18,9)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 93,3)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	0; 100	20; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	85,3 (17,9)	76,7 (21,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	80 (66,7; 93,3)
Min, Max	0; 100	20; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	85,9 (16,1)	76,1 (19,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	80 (60; 93,3)
Min, Max	26,7; 100	26,7; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	83,7 (18,3)	74,2 (20,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	76,7 (60; 93,3)
Min, Max	0; 100	26,7; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	84,7 (15,3)	76,4 (20,5)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 96,7)	80 (66,7; 86,7)
Min, Max	26,7; 100	26,7; 100
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	87,2 (13)	78,1 (22,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	83,3 (70; 100)
Min, Max	53,3; 100	13,3; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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		

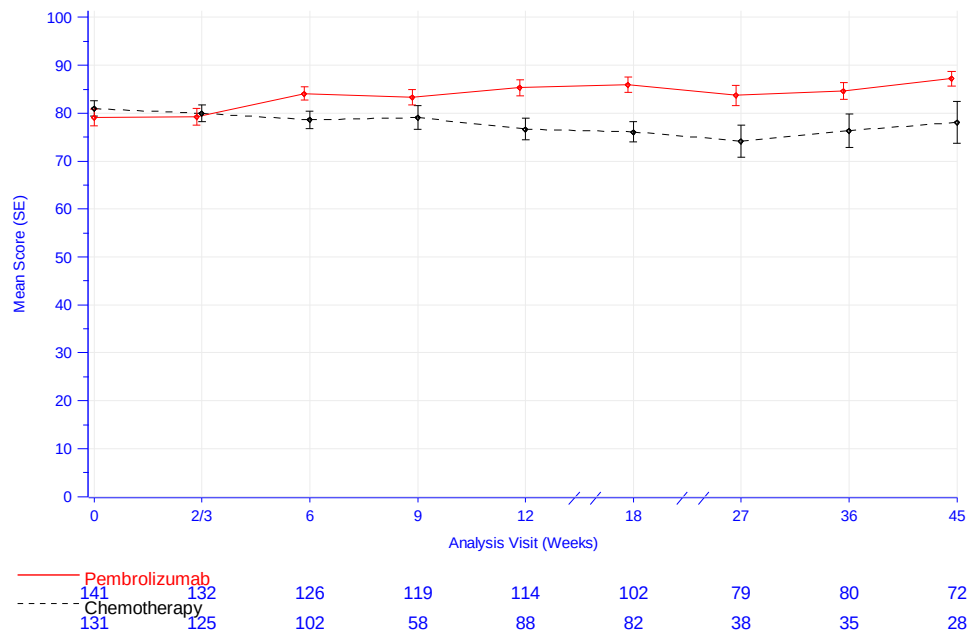


Abbildung 4-119: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

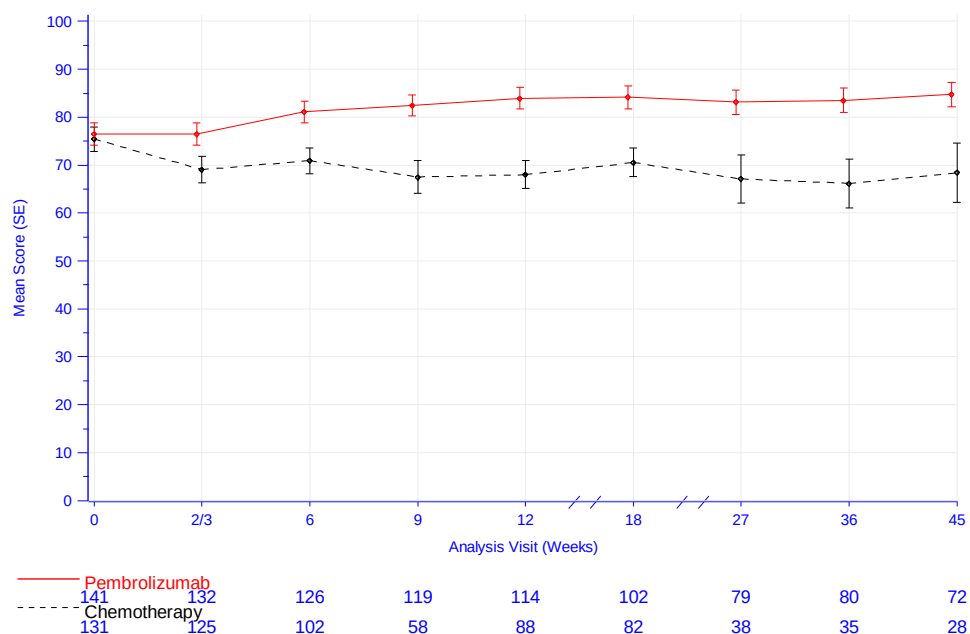
Aus Tabelle 4-71 und Abbildung 4-119 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm bleiben über den gesamten Studienverlauf auf gleichem Niveau, wohingegen sich die Werte im Interventionsarm leicht verbessern.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-72: Auswertung der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	76,5 (27,2)	75,4 (29)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	76,5 (26,6)	69,1 (30,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (50; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	81,1 (25,5)	70,9 (27,6)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	82,5 (24,2)	67,5 (25,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	83,9 (24,1)	68 (27,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (50; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	84,2 (23,8)	70,5 (27)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	83,1 (22,6)	67,1 (30,6)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	83,5 (22,9)	66,2 (30,1)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (50; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	84,7 (22,2)	68,5 (32,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (50; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-120: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

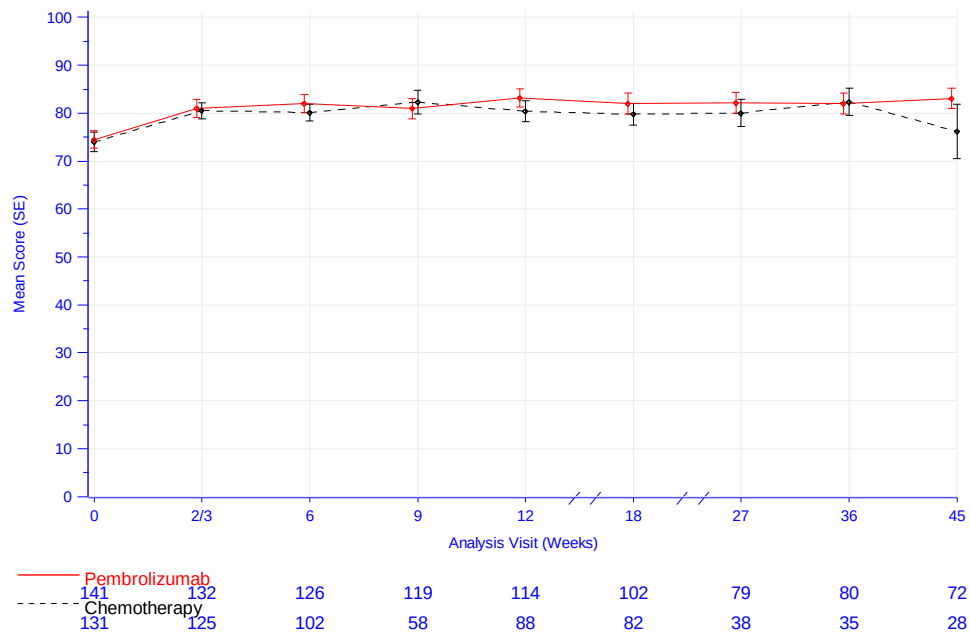
Aus Tabelle 4-72 und Abbildung 4-120 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm bleiben über den gesamten Studienverlauf unter leichten Schwankungen auf gleichem Niveau, wohingegen sich die Werte im Interventionsarm leicht verbessern.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-73: Auswertung der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	74,5 (21,8)	74 (23,5)
Median (Q1; Q3)	75 (58,3; 91,7)	75 (66,7; 91,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	81 (22,1)	80,5 (19)
Median (Q1; Q3)	87,5 (75; 100)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	82 (21,6)	80,1 (18)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	81 (22,6)	82,3 (18,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75; 100)	87,5 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	83,2 (20,2)	80,4 (20,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	87,5 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	82 (21,7)	79,8 (20,7)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	82,2 (19,9)	80 (17,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	82 (19,5)	82,4 (16,9)
Median (Q1; Q3)	87,5 (75; 100)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	25; 100	25; 100
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	83,1 (18,3)	76,2 (29,7)
Median (Q1; Q3)	91,7 (70,8; 100)	87,5 (75; 100)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-121: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

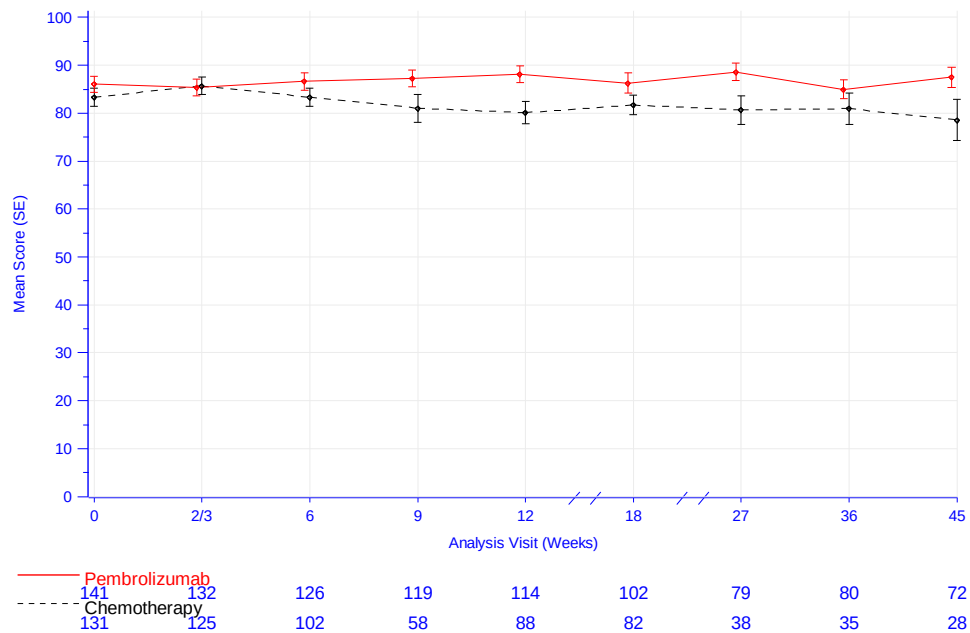
Aus Tabelle 4-73 und Abbildung 4-121 ist ersichtlich, dass die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen über den gesamten Studienverlauf vergleichbar sind.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-74: Auswertung der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	86,1 (20,1)	83,3 (21,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	85,4 (20,1)	85,7 (20,4)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Mittelwert (SD)	86,6 (20,3)	83,3 (18,5)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	87,3 (19,6)	81 (22)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	88,2 (19)	80,1 (21,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	86,3 (21)	81,7 (18,4)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	88,6 (16,4)	80,7 (18,4)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	85 (17,7)	81 (19,4)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	50; 100	33,3; 100
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	87,5 (18,1)	78,6 (22,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-122: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

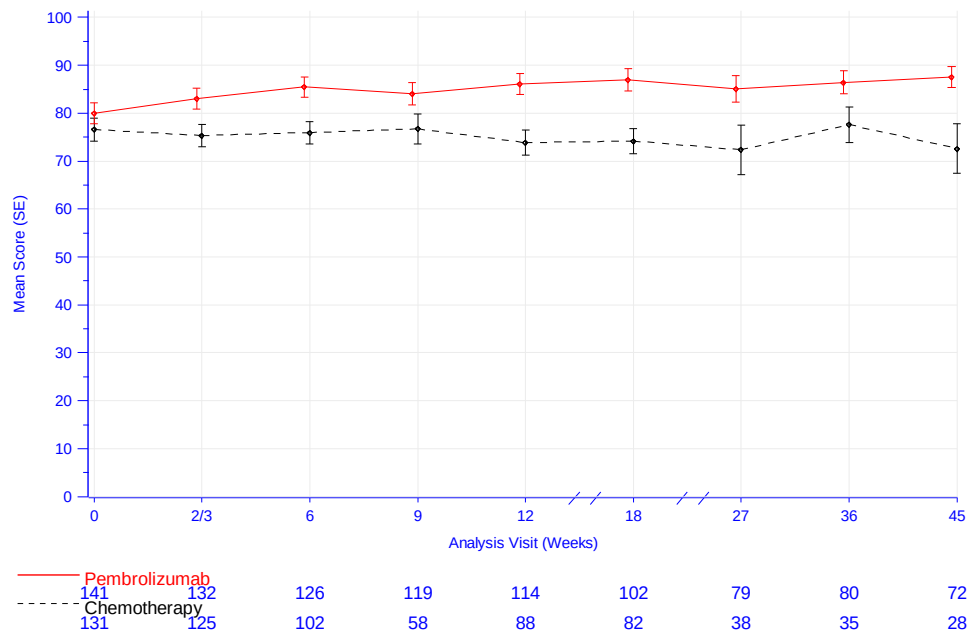
Aus Tabelle 4-74 und Abbildung 4-122 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsrmen vergleichbar ist. Die Werte bleiben über den Studienverlauf auf gleichem Niveau mit leichten Schwankungen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-75: Auswertung der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	141	131
Mittelwert (SD)	80 (26)	76,6 (27,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	132	125
Mittelwert (SD)	83,1 (24,8)	75,3 (26,7)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	126	102
Mittelwert (SD)	85,4 (23,8)	76 (23,5)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	75 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	84 (25,9)	76,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 12		
N ^d	114	88
Mittelwert (SD)	86,1 (22,9)	73,9 (25,1)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	86,9 (23,6)	74,2 (24)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	85 (24,7)	72,4 (32)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (50; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	86,5 (21,6)	77,6 (22,1)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
Woche 45		
N ^d	72	28
Mittelwert (SD)	87,5 (18,5)	72,6 (27,3)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	75 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population 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: 19FEB2020

Abbildung 4-123: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

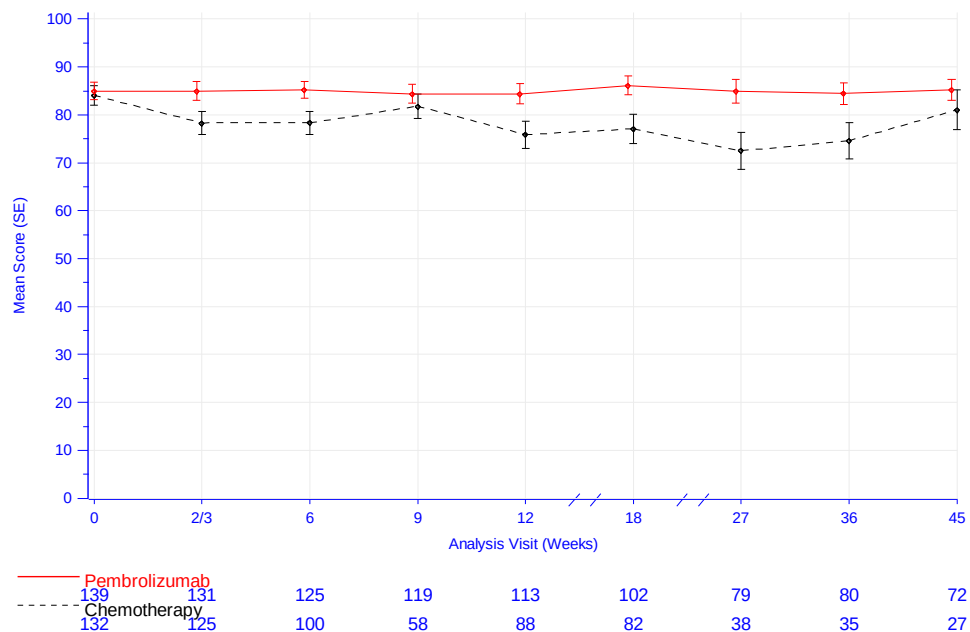
Aus Tabelle 4-75 und Abbildung 4-123 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm bleiben im Studienverlauf auf einem gleichbleibenden Niveau, wohingegen sich die Werte im Interventionsarm leicht verbessern.

EORTC QLQ-CR29*EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Körperbild*

Tabelle 4-76: Auswertung der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Körperbild	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	85 (21,1)	84,1 (23,3)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	85 (22,7)	78,3 (26,5)
Median (Q1; Q3)	100 (77,8; 100)	88,9 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	85,2 (20,1)	78,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	77,8 (66,7; 100)
Min, Max	11,1; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	84,4 (21,9)	81,8 (19,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	88,9 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	22,2; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	84,4 (22,5)	75,9 (26,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	77,8 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	86,2 (20,5)	77,1 (27,3)
Median (Q1; Q3)	100 (77,8; 100)	88,9 (66,7; 100)
Min, Max	11,1; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	85 (21,8)	72,5 (24,1)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	77,8 (66,7; 88,9)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	84,4 (20,6)	74,6 (22,8)
Median (Q1; Q3)	94,4 (77,8; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	85,2 (18,6)	81,1 (21,8)

EORTC QLQ-CR29 Körperbild	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Median (Q1; Q3)	88,9 (66,7; 100)	88,9 (66,7; 100)
Min, Max	11,1; 100	22,2; 100
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-124: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

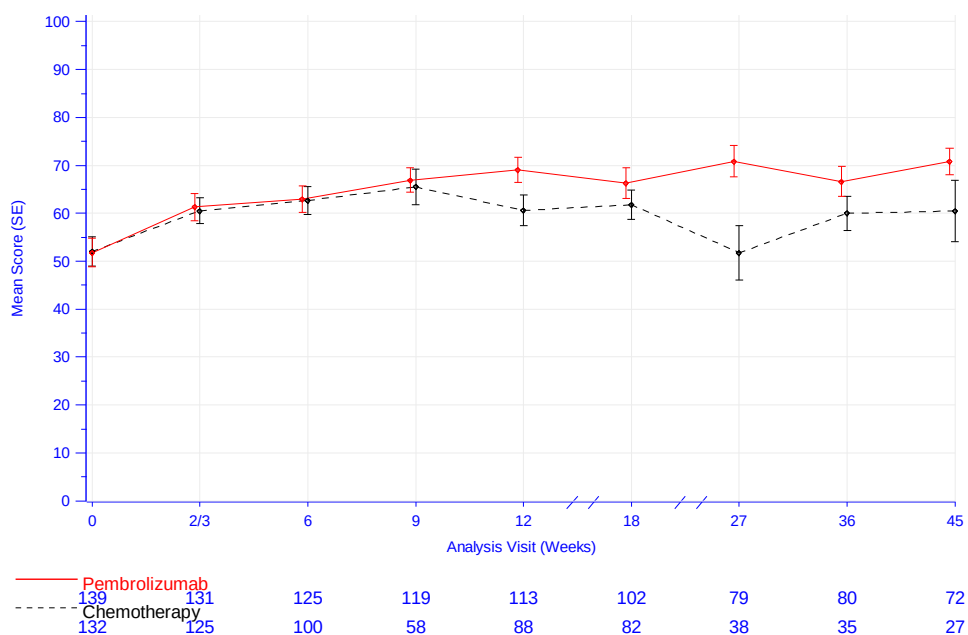
Aus Tabelle 4-76 und Abbildung 4-124 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert der Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm schwanken leicht, wohingegen die Werte im Interventionsarm konstant bleiben.

EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Sorge um die Gesundheit

Tabelle 4-77: Auswertung der Funktionsskala Sorge um die Gesundheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Sorge um die Gesundheit	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	51,8 (34,8)	52 (34,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 66,7)	66,7 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	61,3 (32,2)	60,5 (30)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 100)	66,7 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	62,9 (31,5)	62,7 (29,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 100)	66,7 (33,3; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	66,9 (28,3)	65,5 (28,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 100)	66,7 (33,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	69 (27,7)	60,6 (30,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	66,7 (33,3; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	66,3 (32,7)	61,8 (28,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 100)	66,7 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	70,9 (28,9)	51,8 (35,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	66,7 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	66,7 (28,1)	60 (21,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 100)	66,7 (66,7; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	70,8 (23)	60,5 (33,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-CR29 Sorge um die Gesundheit	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-125: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sorge um die Gesundheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

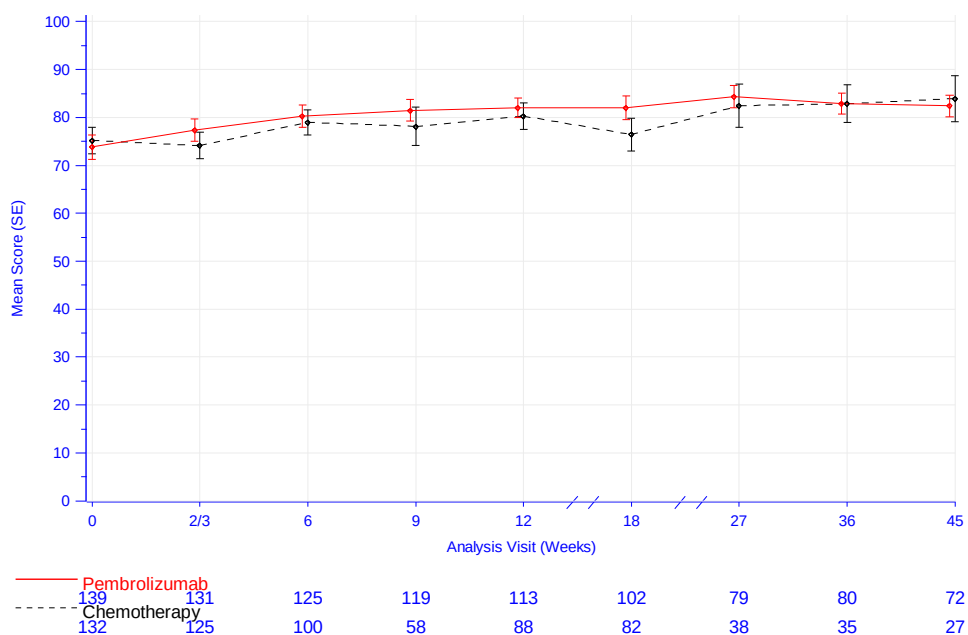
Aus Tabelle 4-77 und Abbildung 4-125 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert der Funktionsskala Sorge um die Gesundheit des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. In beiden Armen verbessern sich die Werte bis Woche 9 leicht im Vergleich zum Ausgangswert, um dann unter Schwankungen auf gleichem Niveau zu bleiben.

EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Sorge um das Gewicht

Tabelle 4-78: Auswertung der Funktionsskala Sorge um das Gewicht zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Sorge um das Gewicht	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
Woche 0		
N ^d	139	132
Mittelwert (SD)	73,9 (30)	75,3 (31,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	131	125
Mittelwert (SD)	77,4 (27,2)	74,1 (31,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	125	100
Mittelwert (SD)	80,3 (25,8)	79 (26,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	119	58
Mittelwert (SD)	81,5 (24,8)	78,2 (30,3)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	113	88
Mittelwert (SD)	82 (21,8)	80,3 (25,6)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	102	82
Mittelwert (SD)	82 (24,7)	76,4 (31,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	79	38
Mittelwert (SD)	84,4 (20,6)	82,5 (27,7)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	80	35
Mittelwert (SD)	82,9 (19,8)	82,9 (23,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	72	27
Mittelwert (SD)	82,4 (19,4)	84 (25,1)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100

EORTC QLQ-CR29 Sorge um das Gewicht	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 152	Chemotherapie ^b N ^c = 141
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Database Cutoff Date: 19FEB2020

Abbildung 4-126: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sorge um das Gewicht zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-78 und Abbildung 4-126 ist ersichtlich, dass die Werte der Funktionsskala Sorge um das Gewicht des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen über den Studienverlauf vergleichbar sind.

EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann

Tabelle 4-79: Auswertung der Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Sexuelles Interesse Mann	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 70	Chemotherapie ^b N ^c = 73
Woche 0		
N ^d	65	68
Mittelwert (SD)	36,9 (35,9)	31,4 (29,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	60	63
Mittelwert (SD)	36,1 (32,1)	32,3 (31,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	58	52
Mittelwert (SD)	40,2 (31,7)	26,9 (25,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	60	33
Mittelwert (SD)	37,8 (27,8)	22,2 (28,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (16,7; 66,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 12		
N ^d	56	47
Mittelwert (SD)	41,1 (32,4)	28,4 (24,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	49	43
Mittelwert (SD)	49 (30,5)	31 (29,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (33,3; 66,7)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 27		
N ^d	38	20
Mittelwert (SD)	43 (34,6)	26,7 (33,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 36		
N ^d	34	20
Mittelwert (SD)	40,2 (29,3)	31,7 (27,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 45		
N ^d	35	19
Mittelwert (SD)	46,7 (35,4)	26,3 (34,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 66,7)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-CR29 Sexuelles Interesse Mann	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 70	Chemotherapie ^b N ^c = 73
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

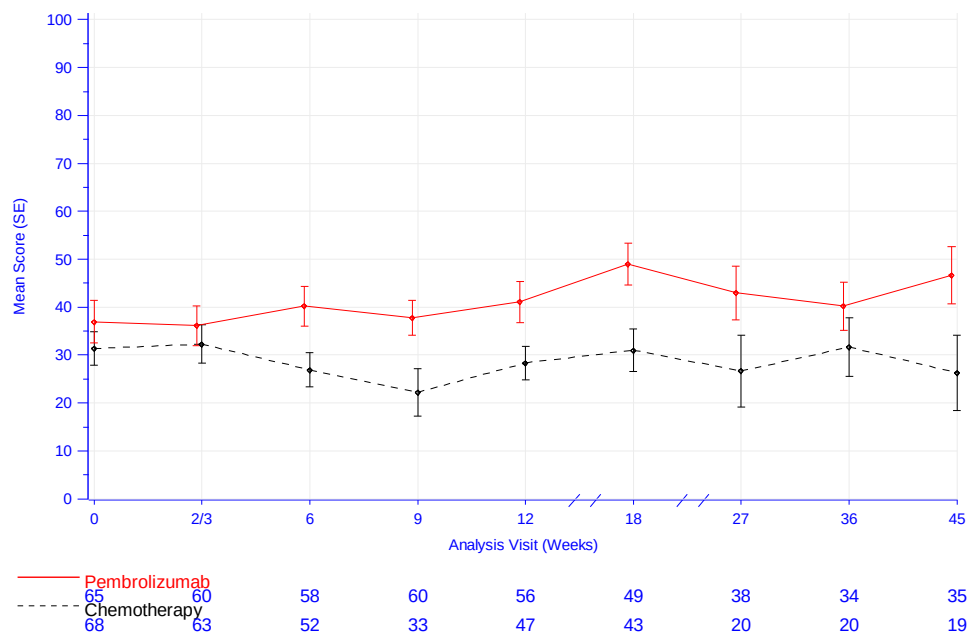


Abbildung 4-127: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-79 und Abbildung 4-127 ist ersichtlich, dass der Ausgangswert der Funktionsskala Sexuelles Interesse Mann des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Die Werte im Kontrollarm bleiben unter Schwankungen auf gleichem Niveau, wohingegen sich die Werte im Interventionsarm leicht verbessern.

EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau

Tabelle 4-80: Auswertung der Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-CR29 Sexuelles Interesse Frau	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 82	Chemotherapie ^b N ^c = 67
Woche 0		
N ^d	72	63
Mittelwert (SD)	10,2 (22,8)	14,8 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 2/3		
N ^d	64	59
Mittelwert (SD)	13,5 (24,3)	11,3 (21,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 6		
N ^d	60	48
Mittelwert (SD)	11,7 (22)	13,9 (25,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 9		
N ^d	52	25
Mittelwert (SD)	11,5 (19,7)	10,7 (20,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
Woche 12		
N ^d	51	41
Mittelwert (SD)	14,4 (24,3)	14,6 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
Woche 18		
N ^d	49	35
Mittelwert (SD)	10,2 (15,5)	13,3 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
Woche 27		
N ^d	35	18
Mittelwert (SD)	17,1 (27,3)	5,6 (12,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
Woche 36		
N ^d	41	13
Mittelwert (SD)	13 (22,2)	15,4 (22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
Woche 45		
N ^d	35	8
Mittelwert (SD)	18,1 (26)	4,2 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

EORTC QLQ-CR29 Sexuelles Interesse Frau	Studie: KEYNOTE 177 ^a	
	Pembrolizumab N ^c = 82	Chemotherapie ^b N ^c = 67
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

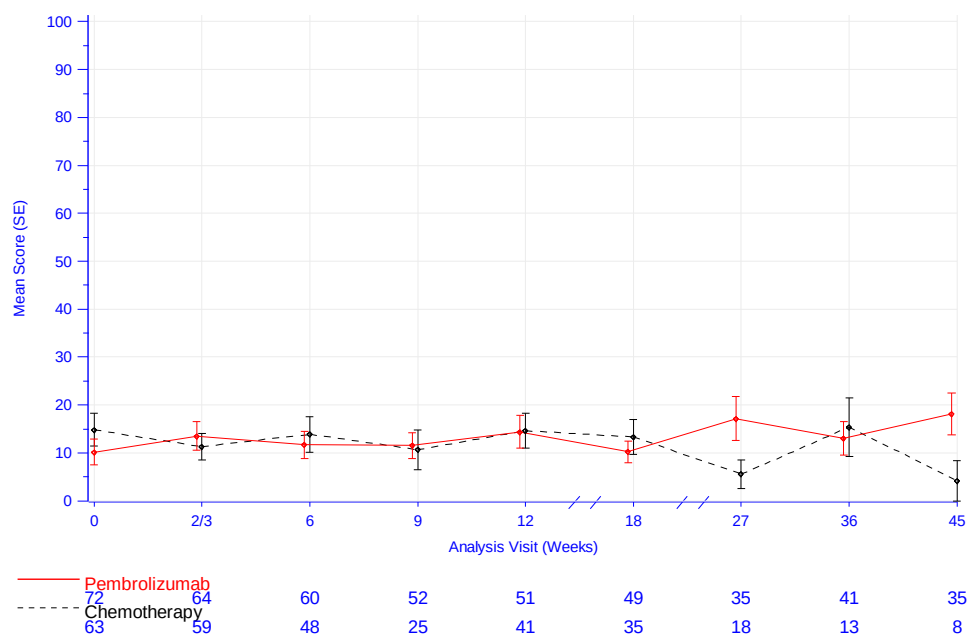


Abbildung 4-128: Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-CR29 aus der Studie KEYNOTE 177 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus Tabelle 4-80 und Abbildung 4-128 ist ersichtlich, dass die Werte der Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau des EORTC QLQ-CR29 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar sind. Im Kontrollarm verschlechtern sich die Werte unter Schwankungen über den gesamten Studienverlauf, wohingegen die Werte im Interventionsarm unter Schwankungen auf gleichem Niveau bleiben.

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.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT**4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT**

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 177	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 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 4.03).

Studie	Operationalisierung
	<u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). <u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u> Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert. Desweiteren werden Patienten zu Beginn des Cross-overs (Wechsel vom Kontrollarm zu Pembrolizumab), oder dem Beginn der Second Course Phase (Wiederaufnahme der Behandlung mit Pembrolizumab) oder des Todeszeitpunktes oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 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 4-82: 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 177						
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 177 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (87). 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 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Unerwünschte Ereignisse	153	149 (97,4)	1,1 [0,4; 2,0]	143	142 (99,3)	0,3 [0,3; 0,4]	0,51 [0,40; 0,64]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	153	62 (40,5)	107,1 [60,7; -]	143	75 (52,4)	35,0 [16,1; 89,6]	0,61 [0,43; 0,85]	0,004
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	153	144 (94,1)	1,4 [0,7; 2,3]	143	140 (97,9)	0,3 [0,3; 0,6]	0,53 [0,41; 0,67]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	153	86 (56,2)	47,1 [27,3; 61,4]	143	111 (77,6)	9,0 [6,4; 11,3]	0,41 [0,31; 0,55]	< 0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	153	21 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	143	17 (11,9)	Nicht erreicht [119,7; -]	0,88 [0,46; 1,70]	0,710
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall								

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,40; 0,64]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 1,1 Wochen und bei Patienten, die Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab erhalten haben, bei 0,3 Wochen (Tabelle 4-83; Abbildung 4-129).

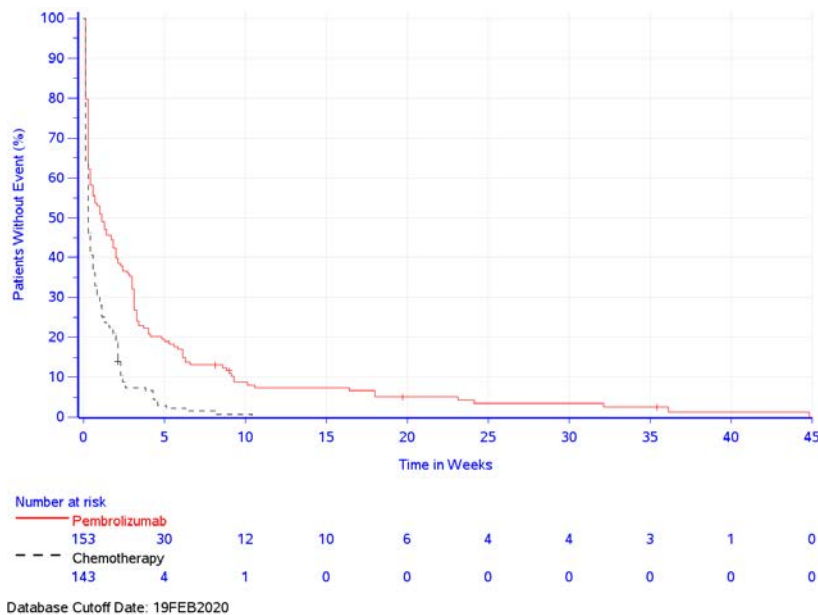


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in der Studie KEYNOTE 177

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,85]; $p = 0,004$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 107,1 Wochen und bei Patienten, die Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab erhalten haben, bei 35,0 Wochen. Damit ist die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm mehr als dreimal so lang (Tabelle 4-83; Abbildung 4-130).

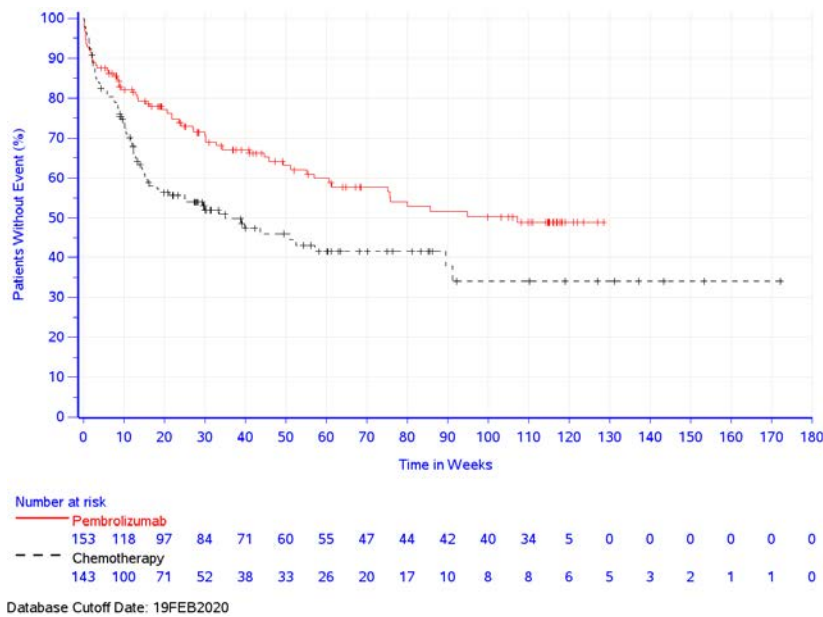


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 177

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

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 1-2) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,41; 0,67]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 1,4 Wochen und bei Patienten, die Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab erhalten haben, bei 0,3 Wochen (Tabelle 4-83; Abbildung 4-131).

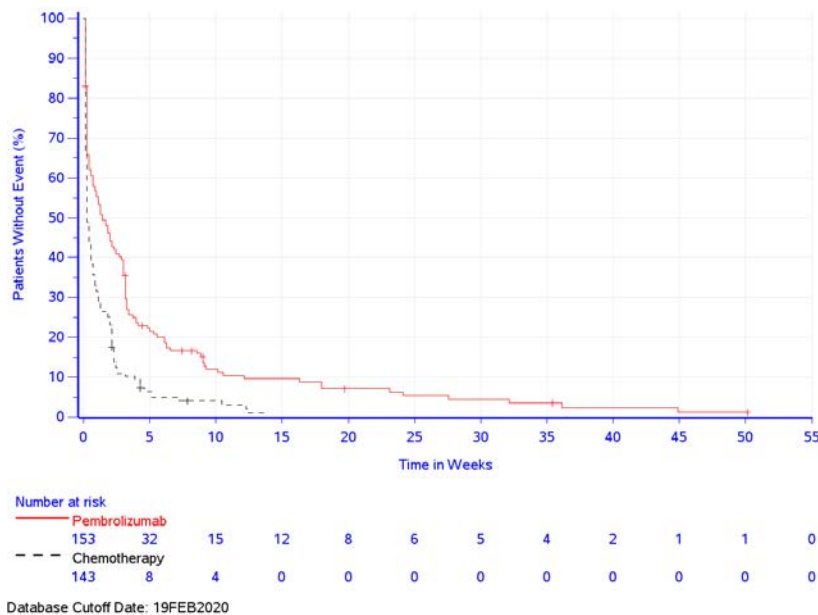


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) in der Studie KEYNOTE 177

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 47,1 Wochen und bei Patienten, die Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab erhalten haben, bei 9,0 Wochen. Damit ist die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm mehr als fünf mal so lang (Tabelle 4-83; Abbildung 4-132).

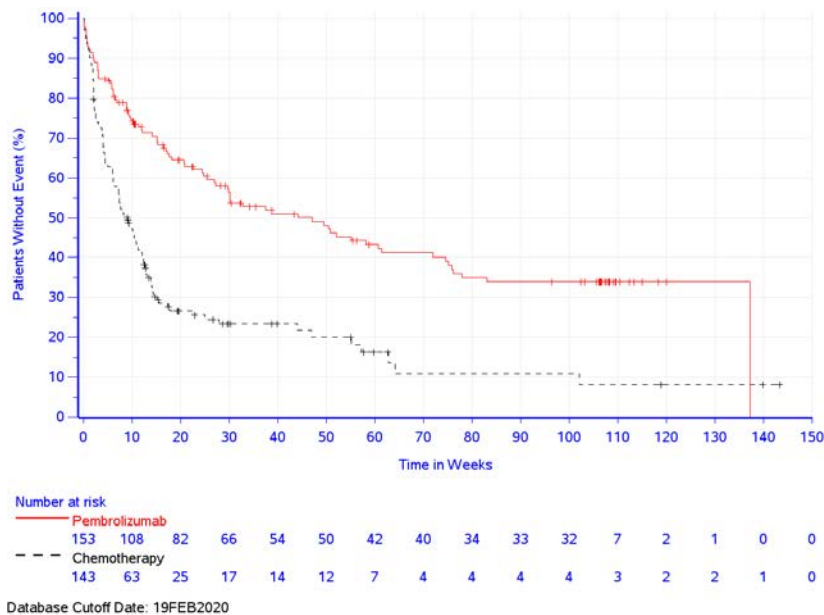


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 177

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,46; 1,70]; $p = 0,710$) von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-83; Abbildung 4-133).

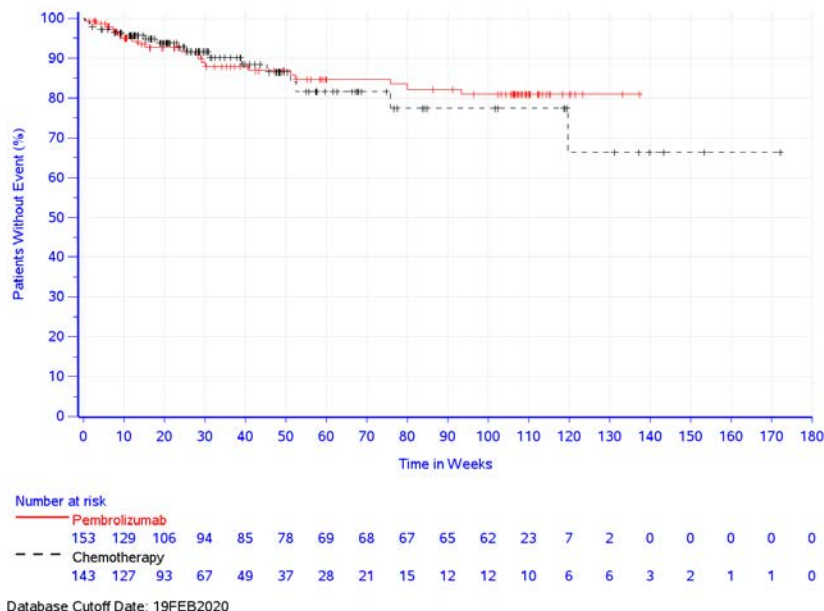


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie KEYNOTE 177

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

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

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

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 177	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 4-81 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-4 aufgeschlüsselt. Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert. Desweiteren werden Patienten zu Beginn des Cross-overs (Wechsel vom Kontrollarm zu Pembrolizumab), oder dem Beginn der Second Course Phase (Wiederaufnahme der Behandlung mit Pembrolizumab) oder des Todeszeitpunktes oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 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; 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 4-85: 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 177						
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 177 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (87). 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 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (22,2)	Nicht erreicht [-; -]	63 (44,1)	70,1 [15,6; -]	0,39 [0,26; 0,60]	< 0,001	< 0,001
Anaemie	27 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	32 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,41; 1,16]	0,157	0,235
Neutropenie	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	30 (21,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,08 [0,02; 0,25]	< 0,001	< 0,001
Herzerkrankungen	12 (7,8)	125,1 [125,1; -]	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,33; 1,64]	0,444	0,556
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,54; 3,52]	0,503	0,580
Endokrine Erkrankungen	28 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	8,11 [2,46; 26,76]	< 0,001	0,002
Hypothyreose	19 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	5,06 [1,49; 17,20]	0,009	0,024
Augenerkrankungen	32 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,73; 2,29]	0,384	0,512
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	120 (78,4)	8,3 [4,9; 11,1]	134 (93,7)	1,0 [0,6; 2,0]	0,39 [0,30; 0,51]	< 0,001	< 0,001
Abdominalschmerz	37 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	42 (29,4)	101,9 [61,0; -]	0,69 [0,44; 1,08]	0,101	0,159
Schmerzen Oberbauch	20 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,69; 3,06]	0,331	0,426
Verstopfung	26 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	45 (31,5)	Nicht erreicht [55,7; -]	0,39 [0,24; 0,64]	< 0,001	0,001
Diarrhoe	68 (44,4)	57,6 [37,1; -]	89 (62,2)	9,0 [5,0; 25,4]	0,47 [0,34; 0,65]	< 0,001	< 0,001
Mundtrockenheit	17 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,70; 3,55]	0,271	0,369
Dyspepsie	9 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,17; 0,92]	0,031	0,055
Haemorrhoiden	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,18 [0,04; 0,81]	0,026	0,048
Uebelkeit	47 (30,7)	Nicht erreicht [-; -]	85 (59,4)	12,4 [5,1; 18,9]	0,34 [0,24; 0,49]	< 0,001	< 0,001
Stomatitis	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	43 (30,1)	147,6 [78,0; -]	0,16 [0,08; 0,32]	< 0,001	< 0,001
Erbrechen	33 (21,6)	Nicht erreicht [-; -]	53 (37,1)	Nicht erreicht [43,0; -]	0,47 [0,30; 0,72]	< 0,001	0,002
Allgemeine Erkrankungen und	106 (69,3)	10,9 [6,0; 21,1]	127 (88,8)	2,9 [2,3; 4,3]	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001	< 0,001

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Beschwerden am Verabreichungsort							
Asthenie	19 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	31 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,28; 0,89]	0,019	0,041
Erschöpfung	58 (37,9)	Nicht erreicht [57,1; -]	72 (50,3)	27,3 [13,9; 64,7]	0,55 [0,38; 0,78]	< 0,001	0,002
Grippeähnliche Erkrankung	14 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,55 [0,83; 7,84]	0,103	0,159
Unwohlsein	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,39; 2,80]	0,932	0,953
Schleimhautentzündung	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,19 [0,08; 0,44]	< 0,001	< 0,001
Oedem peripher	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,48; 2,16]	0,964	0,964
Fieber	28 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	20 (14,0)	Nicht erreicht [119,7; -]	1,21 [0,68; 2,18]	0,516	0,627
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	94 (61,4)	32,9 [21,3; 37,4]	83 (58,0)	20,1 [13,9; 31,3]	0,86 [0,64; 1,16]	0,311	0,479
Nasopharyngitis	20 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,64; 3,00]	0,415	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	16 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,59; 3,33]	0,439	n.s.
Harnwegsinfektion	14 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,34; 1,45]	0,333	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	30 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	34 (23,8)	Nicht erreicht [68,1; -]	0,60 [0,36; 0,99]	0,044	0,088
Sturz	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,54; 4,60]	0,406	n.s.
Untersuchungen	54 (35,3)	Nicht erreicht [71,1; -]	69 (48,3)	31,0 [15,1; -]	0,54 [0,38; 0,78]	0,001	0,004
Alaninaminotransferase erhöht	22 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,2)	Nicht erreicht [111,0; -]	0,93 [0,48; 1,81]	0,840	0,884
Aspartataminotransferase erhöht	24 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,4)	Nicht erreicht [111,0; -]	1,45 [0,72; 2,93]	0,302	0,400
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	22 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,90 [1,17; 7,21]	0,022	0,043
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	33 (23,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,04 [0,01; 0,17]	< 0,001	< 0,001
Thrombozytenzahl vermindert	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,14 [0,03; 0,67]	0,013	0,030
Gewicht erniedrigt	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	17 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,12; 0,74]	0,009	0,023
Leukozytenzahl	1	Nicht erreicht	17	Nicht erreicht	0,05	0,003	0,010

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
erniedrigt	(0,7)	[-; -]	(11,9)	[-; -]	[0,01; 0,37]		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	72 (47,1)	60,4 [26,1; -]	83 (58,0)	15,1 [10,6; 30,1]	0,61 [0,45; 0,85]	0,003	0,009
Appetit vermindert	36 (23,5)	Nicht erreicht [-; -]	58 (40,6)	64,7 [30,1; -]	0,49 [0,32; 0,74]	< 0,001	0,003
Dehydratation	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,34; 1,85]	0,596	0,698
Hypokaliaemie	13 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	24 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,23; 0,88]	0,021	0,042
Hyponatriaemie	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,49; 3,36]	0,605	0,698
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	76 (49,7)	30,4 [26,0; 46,9]	60 (42,0)	60,4 [37,0; 81,0]	1,17 [0,84; 1,65]	0,357	0,510
Arthralgie	28 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,12 [1,35; 7,19]	0,008	n.s.
Rueckenschmerzen	26 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (16,8)	Nicht erreicht [93,0; -]	0,77 [0,44; 1,37]	0,380	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [0,55; 4,85]	0,376	n.s.
Myalgie	8 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,20; 1,24]	0,134	n.s.
Schmerz in einer Extremität	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,57; 2,61]	0,619	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	12 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,32; 1,79]	0,522	0,580
Erkrankungen des Nervensystems	51 (33,3)	114,9 [74,7; -]	101 (70,6)	6,3 [4,4; 9,1]	0,27 [0,19; 0,38]	< 0,001	< 0,001
Schwindelgefuehl	24 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,40; 1,21]	0,201	0,292
Dysgeusie	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,23 [0,08; 0,72]	0,012	0,028
Kopfschmerzen	21 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	22 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,38; 1,27]	0,232	0,327
Periphere Neuropathie	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,03 [0,00; 0,22]	< 0,001	0,002
Periphere sensorische Neuropathie	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	31 (21,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,02; 0,22]	< 0,001	< 0,001
Psychiatrische Erkrankungen	29 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	25 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,50; 1,48]	0,587	0,617
Schlaflosigkeit	12 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,37; 2,02]	0,732	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	26 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,43; 1,30]	0,310	0,479
Proteinurie	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,10; 0,97]	0,043	n.s.

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,38; 2,70]	0,977	0,977
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	70 (45,8)	54,1 [37,4; 84,3]	75 (52,4)	24,3 [16,0; 40,3]	0,61 [0,44; 0,85]	0,004	0,010
Husten	26 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	23 (16,1)	Nicht erreicht [78,6; -]	0,76 [0,42; 1,34]	0,340	0,426
Dyspnoe	21 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	15 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,54; 2,10]	0,845	0,884
Epistaxis	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	23 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,02; 0,28]	< 0,001	0,001
Rhinorrhoe	9 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,4)	Nicht erreicht [113,0; -]	0,48 [0,20; 1,16]	0,103	0,159
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	84 (54,9)	29,0 [16,6; 44,1]	80 (55,9)	16,0 [10,6; 35,9]	0,82 [0,60; 1,12]	0,214	0,389
Alopezie	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	29 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,29 [0,14; 0,59]	< 0,001	0,002
Trockene Haut	19 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,56; 2,35]	0,706	0,794
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	25 (17,5)	Nicht erreicht [73,9; -]	0,03 [0,00; 0,19]	< 0,001	0,002
Juckreiz	25 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,4)	144,1 [144,1; -]	2,11 [1,04; 4,31]	0,039	0,068
Ausschlag	20 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,47; 1,79]	0,793	0,870
Gefäßerkrankungen	31 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	42 (29,4)	136,1 [56,9; -]	0,55 [0,34; 0,89]	0,015	0,033
Hypertonie	19 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,46; 1,79]	0,789	n.s.

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: 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 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (Tabelle 4-86, Abbildung 4-134) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,26; 0,60]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,02; 0,25]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Tabelle 4-86, Abbildung 4-135).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

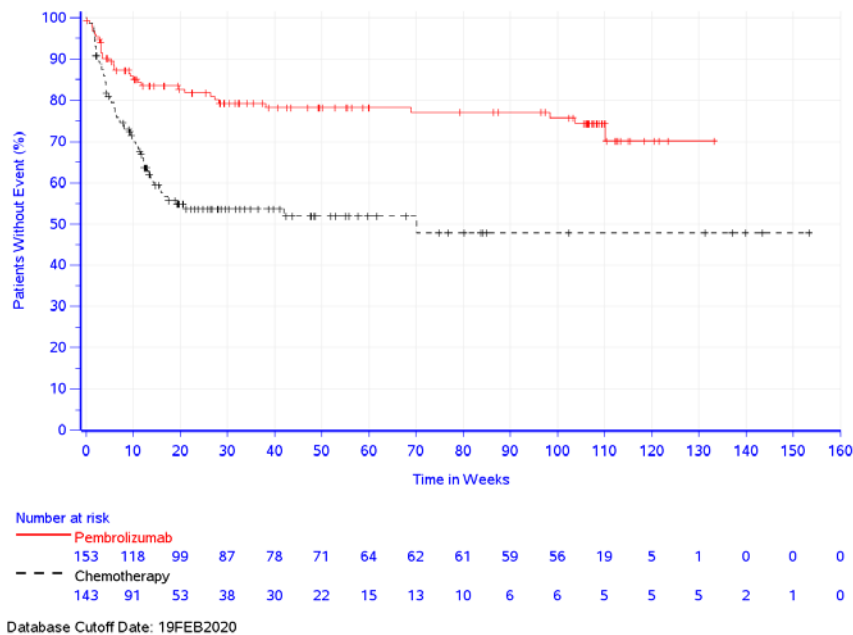


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

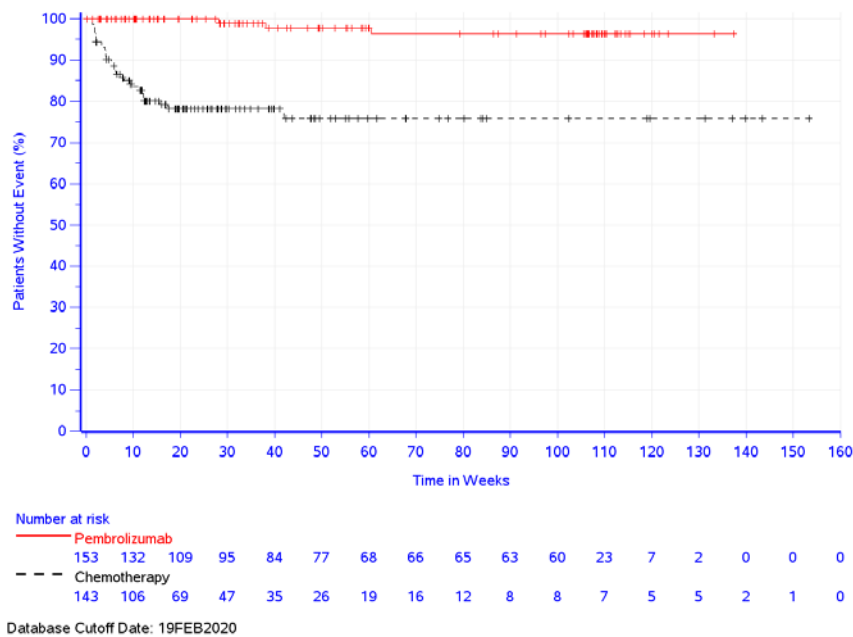


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Endokrine Erkrankungen“ (Tabelle 4-86, Abbildung 4-136) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,11 [2,46; 26,76]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Hypothyreose“ (HR [95 %-KI]: 5,06 [1,49; 17,20]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = 0,024$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-86; Abbildung 4-137).

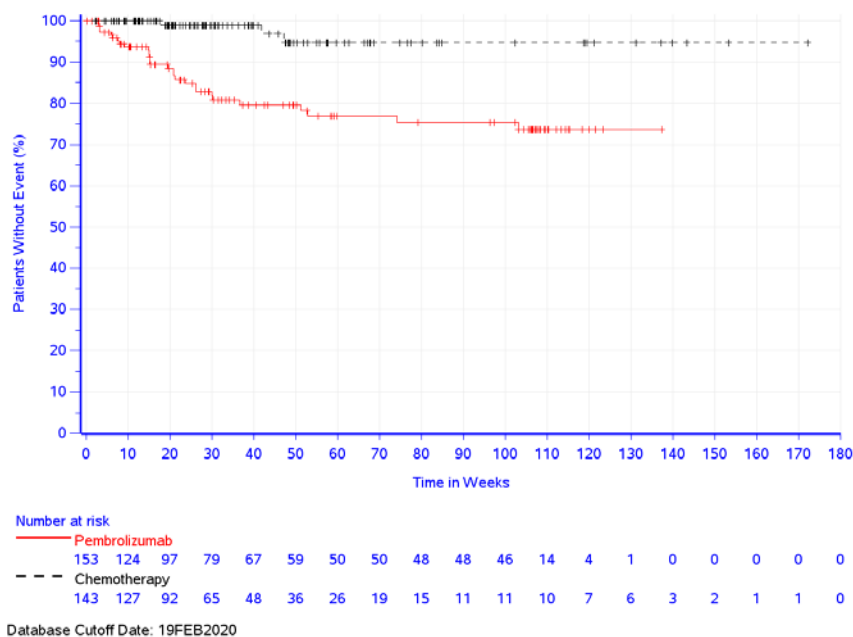


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

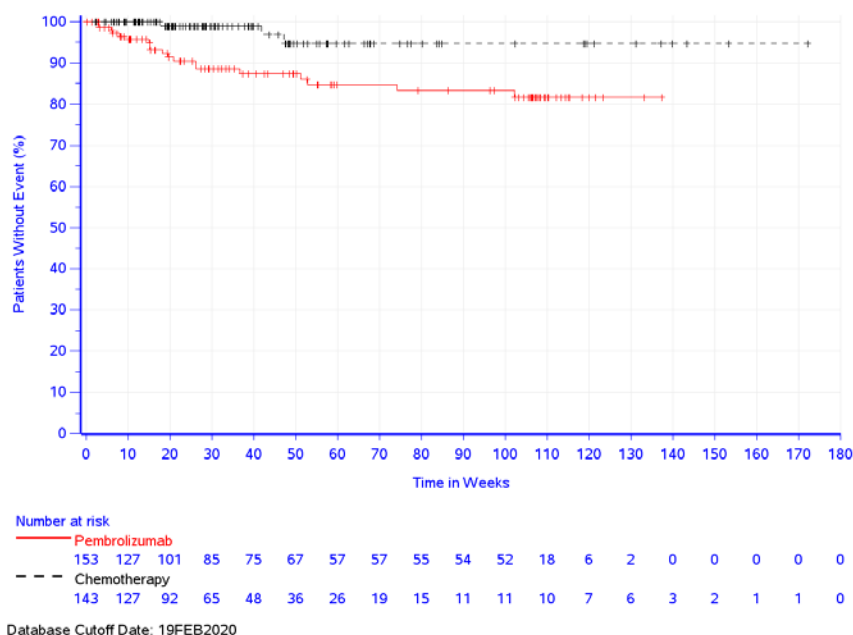


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypothyreose“ (SOC „Endokrine Erkrankungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 4-86, Abbildung 4-138) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,30; 0,51]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab.

Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-86):

- PT „Verstopfung“ (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,24; 0,64]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 4-139).
- PT „Diarrhoe“ (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,34; 0,65]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-140).
- PT „Dyspepsie“ (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,17; 0,92]; $p = 0,031$; $p_{\text{adj}} = 0,055$) (Abbildung 4-141).
- PT „Haemorrhoiden“ (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,04; 0,81]; $p = 0,026$; $p_{\text{adj}} = 0,048$) (Abbildung 4-142).
- PT „Übelkeit“ (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,24; 0,49]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-143).
- PT „Stomatitis“ (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,08; 0,32]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-144).
- PT „Erbrechen“ (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,72]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 4-145).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

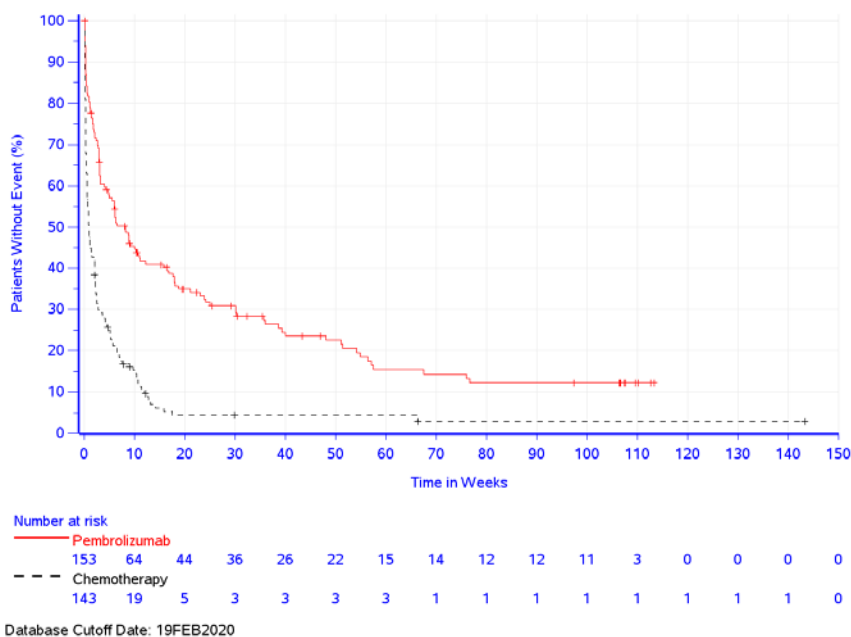


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

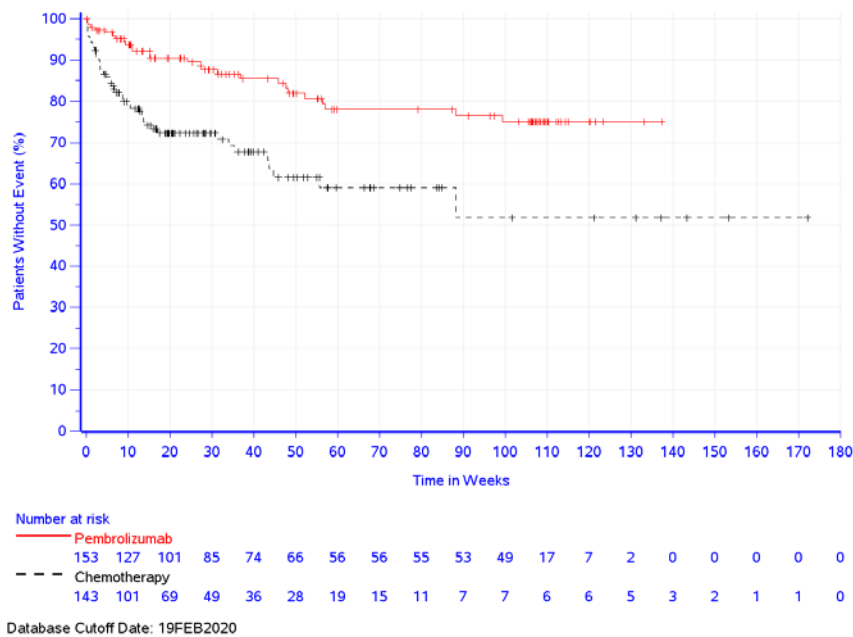


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

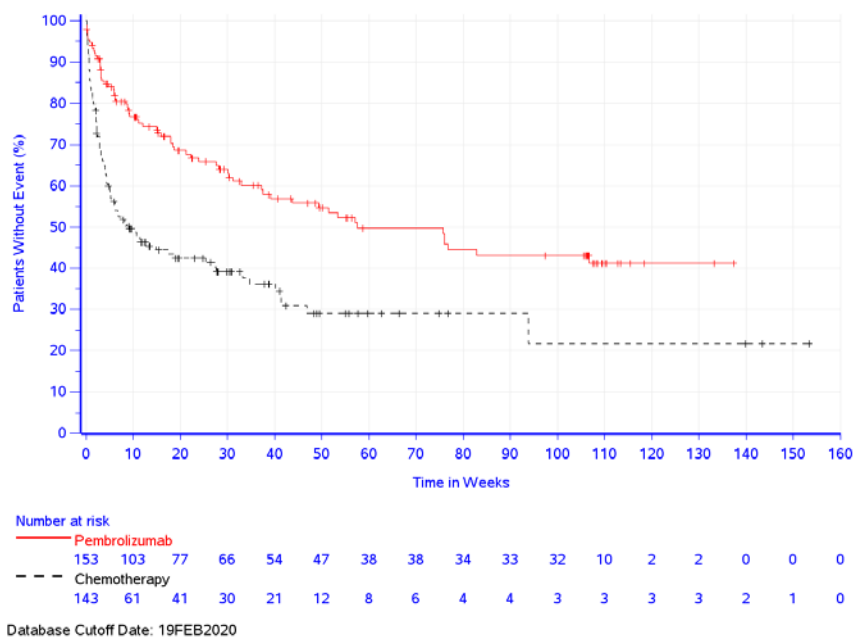


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Diarrhoe“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

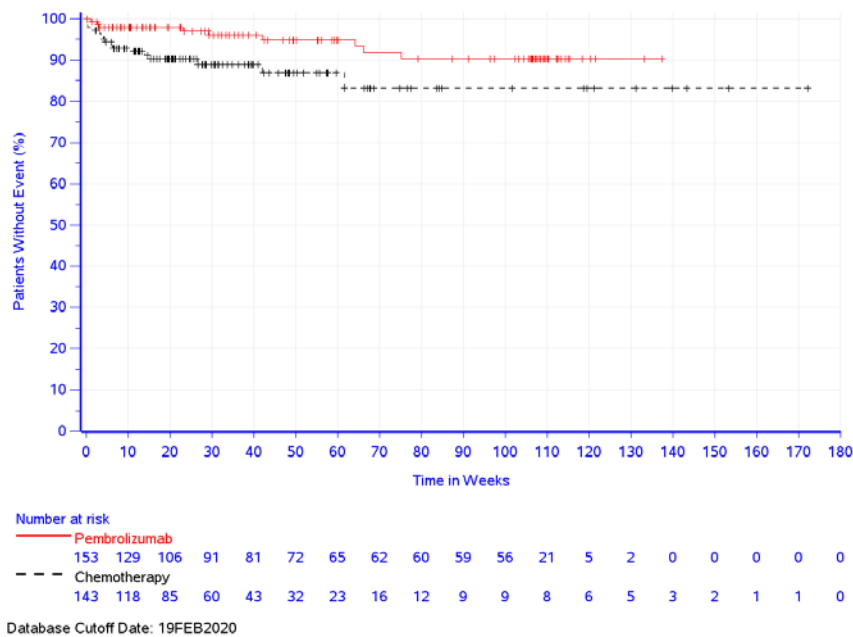


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Dyspepsie“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

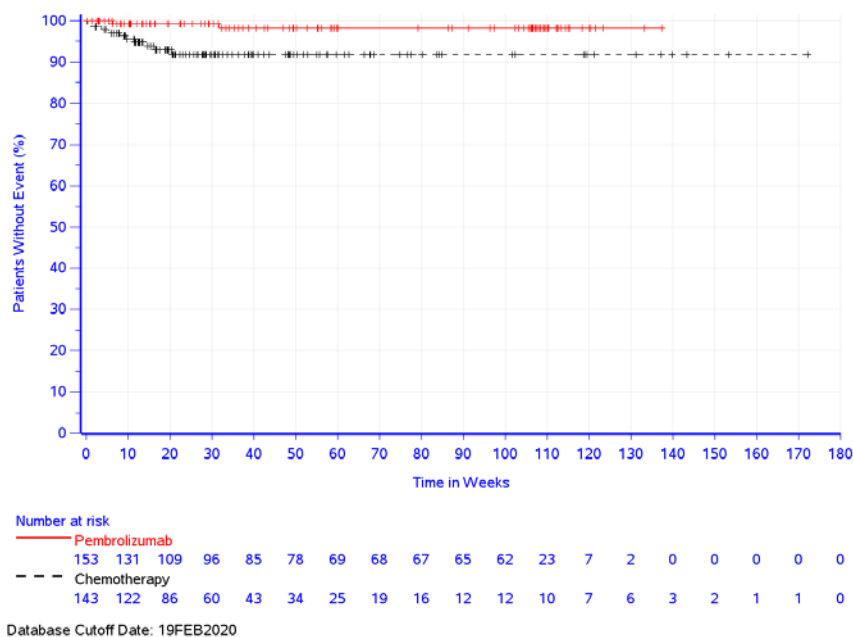


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Haemorrhoiden“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

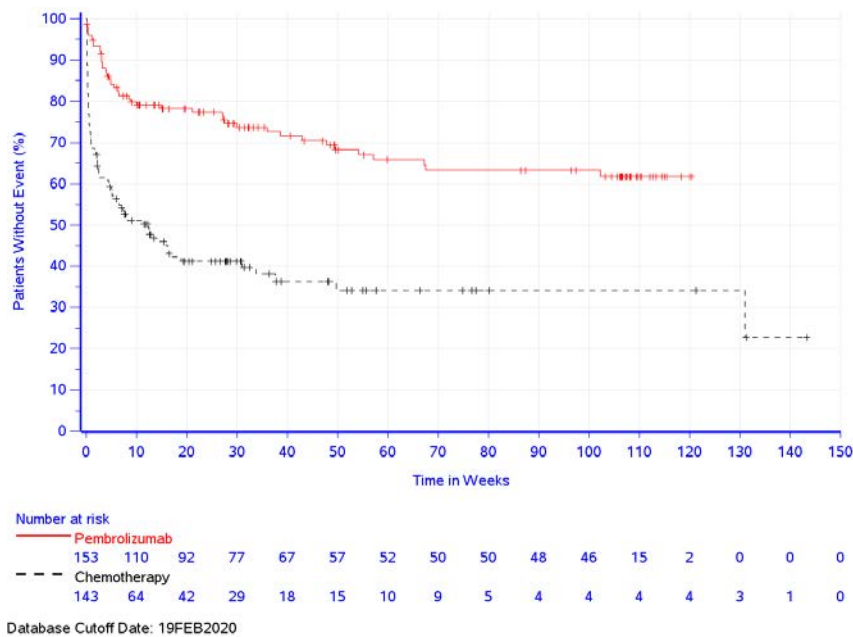


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

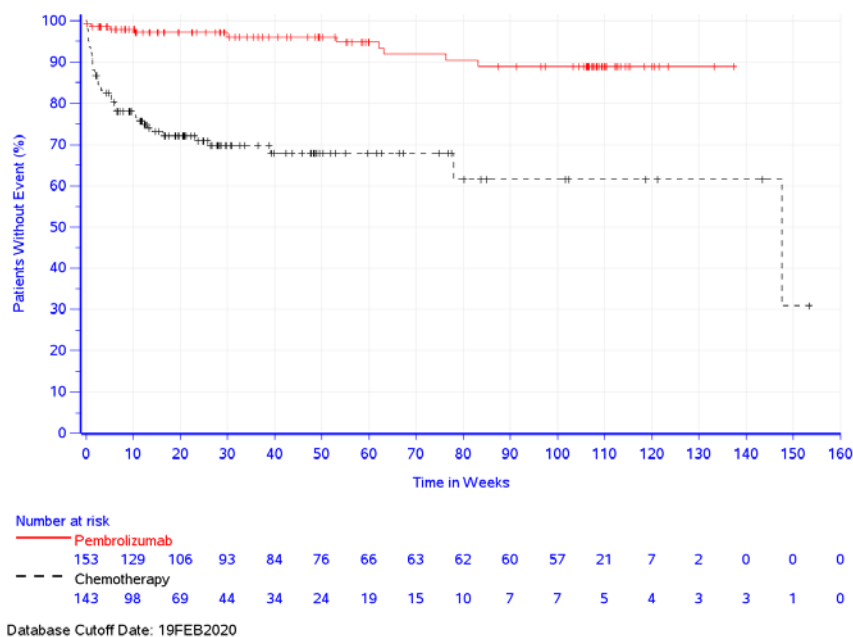


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Stomatitis“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

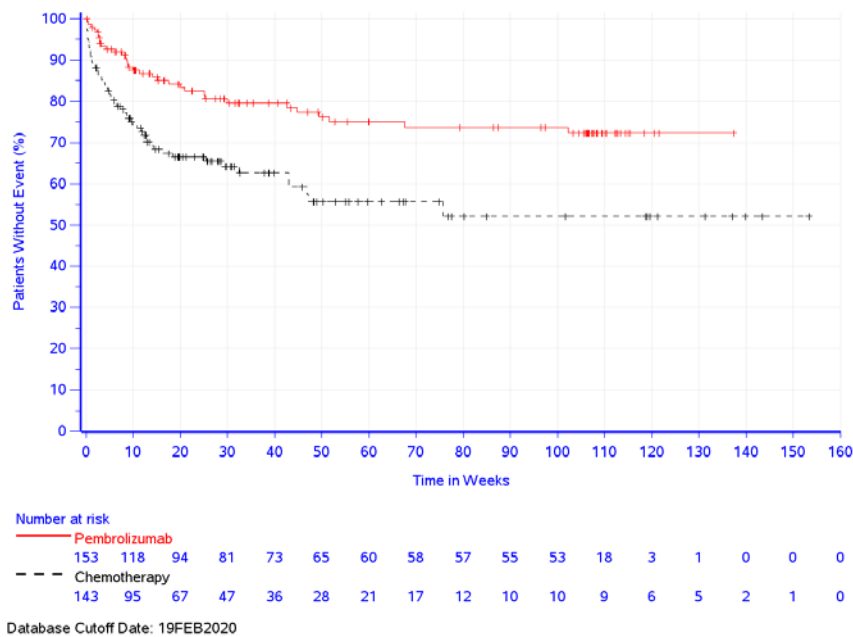


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erbrechen“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Tabelle 4-86, Abbildung 4-146) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,38; 0,64]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-86):

- PT „Asthenie“ (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,28; 0,89]; $p = 0,019$; $p_{\text{adj}} = 0,041$) (Abbildung 4-147).
- PT „Erschöpfung“ (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,38; 0,78]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 4-148).
- PT „Schleimhautentzündung“ (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,08; 0,44]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-149).

Weitere PT, welche in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

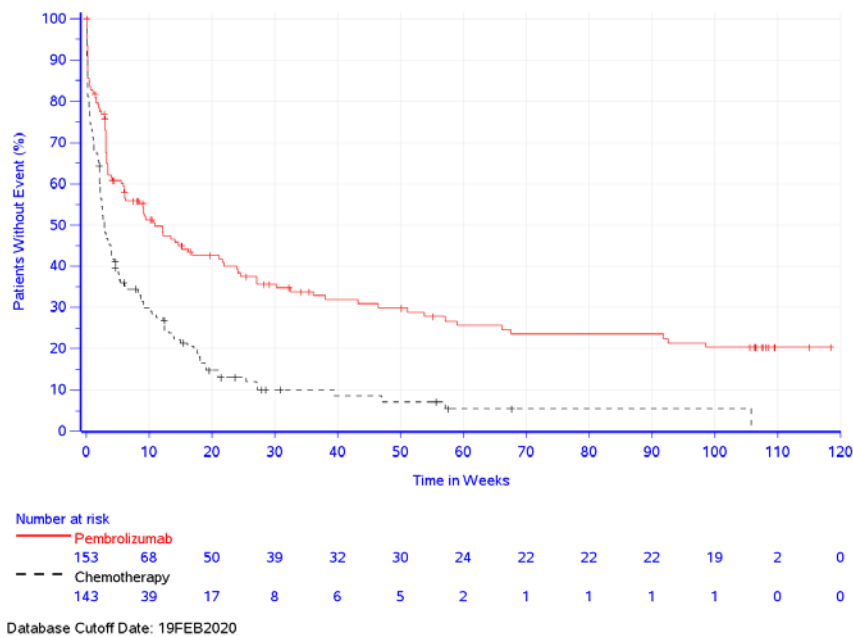


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

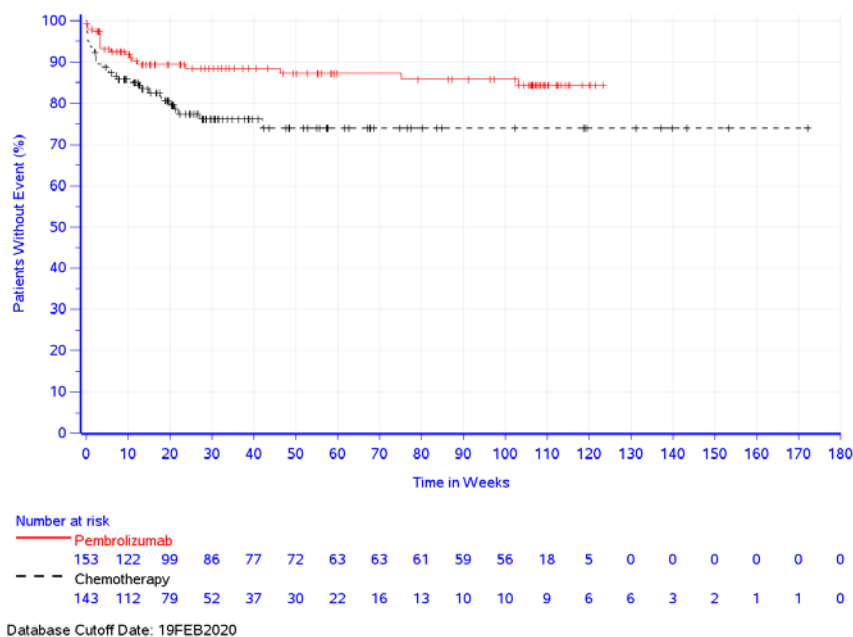


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Asthenie“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

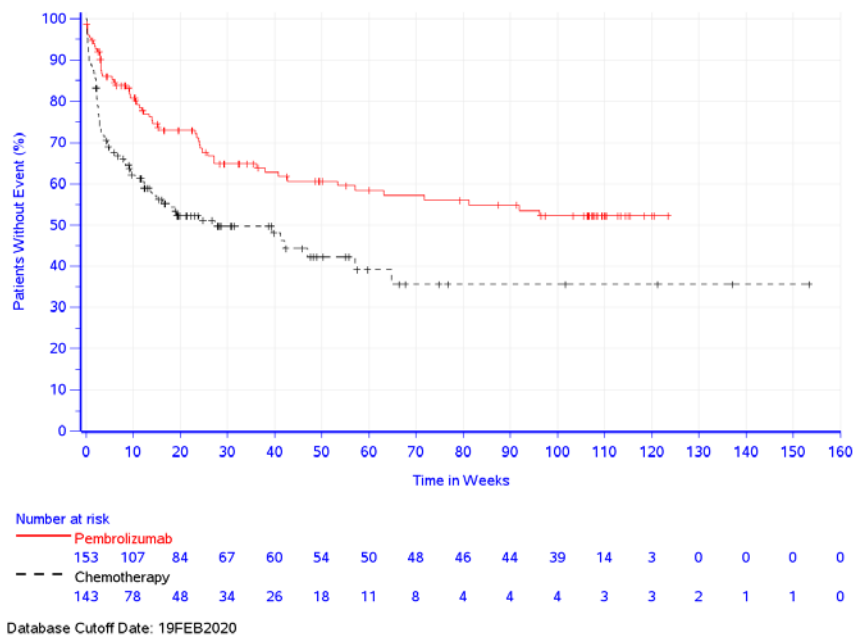


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erschöpfung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

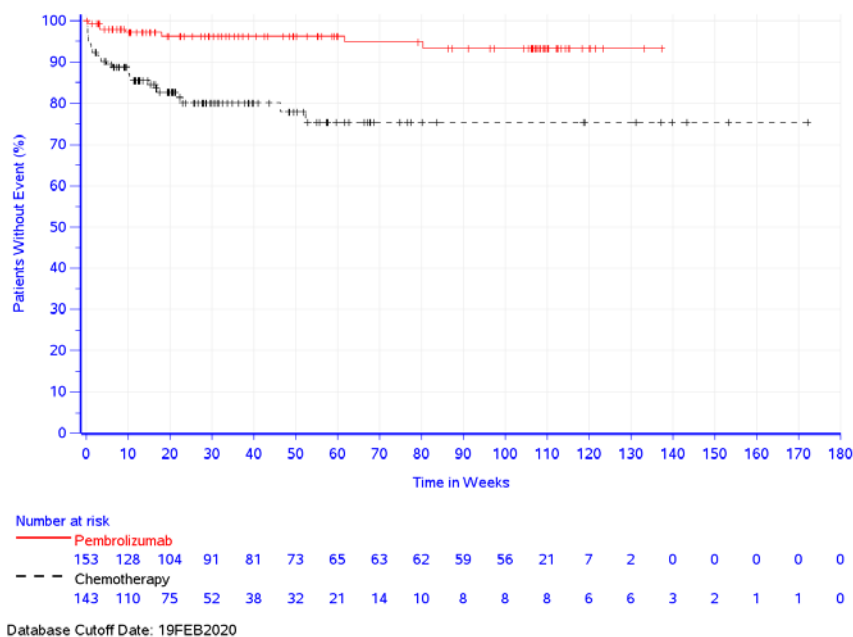


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Schleimhautentzündung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte

Komplikationen“ (Tabelle 4-86, Abbildung 4-150) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,36; 0,99]; $p = 0,044$; $p_{\text{adj}} = 0,088$) zugunsten von Pembrolizumab. PT, welche in dieser SOC gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

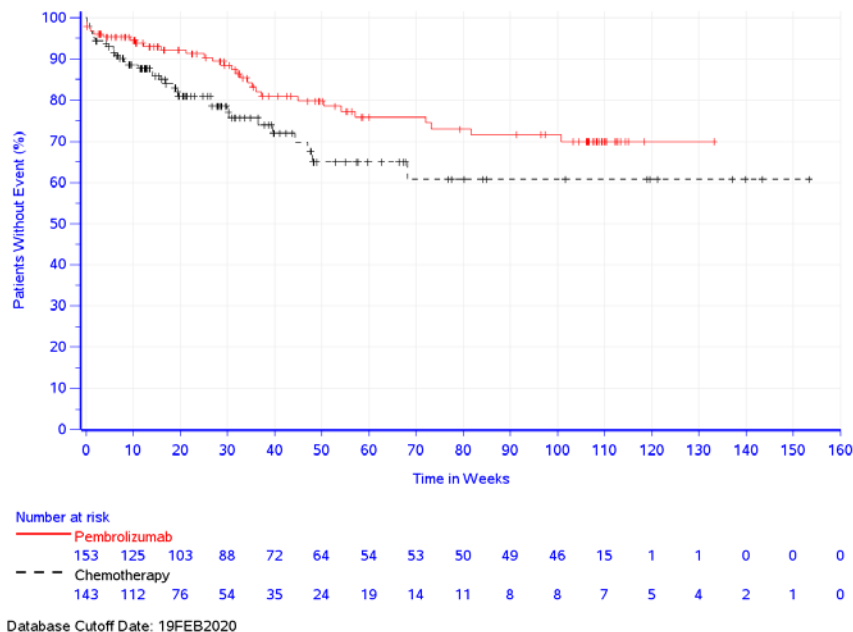


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Untersuchungen“ (Tabelle 4-86, Abbildung 4-151) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,38; 0,78]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-86):

- PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (HR [95 %-KI]: 2,90 [1,17; 7,21]; $p = 0,022$; $p_{\text{adj}} = 0,043$) (Abbildung 4-152).
- PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,17]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-153).
- PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,03; 0,67]; $p = 0,013$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-154).
- PT „Gewicht erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,12; 0,74]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = 0,023$) (Abbildung 4-155).
- PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,05 [0,01; 0,37]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,010$) (Abbildung 4-156).

Weitere PT, welche in der SOC „Untersuchungen“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

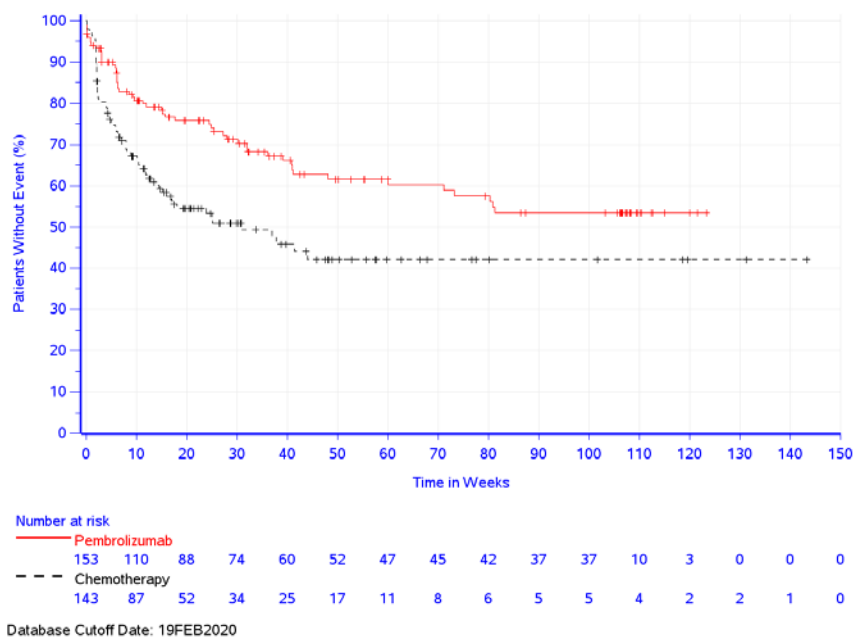


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

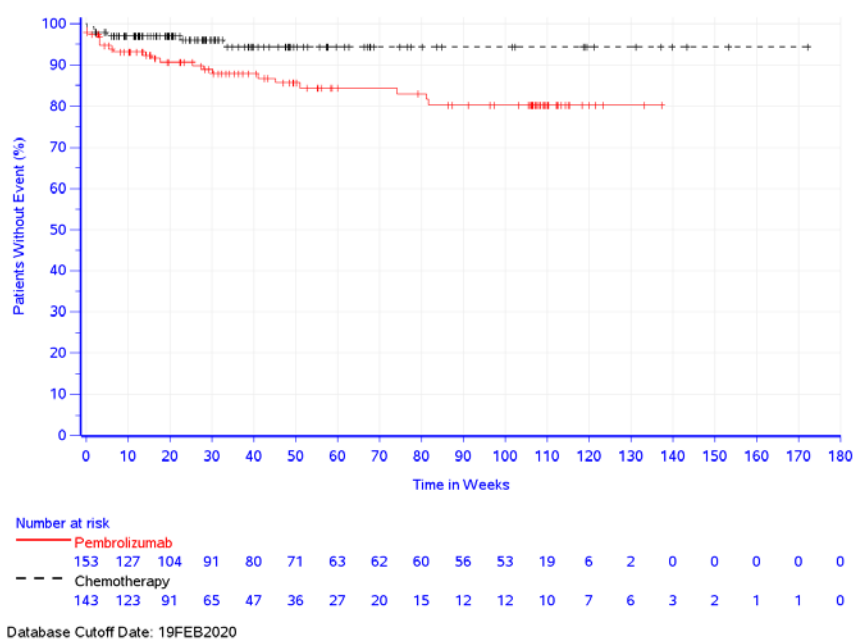


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

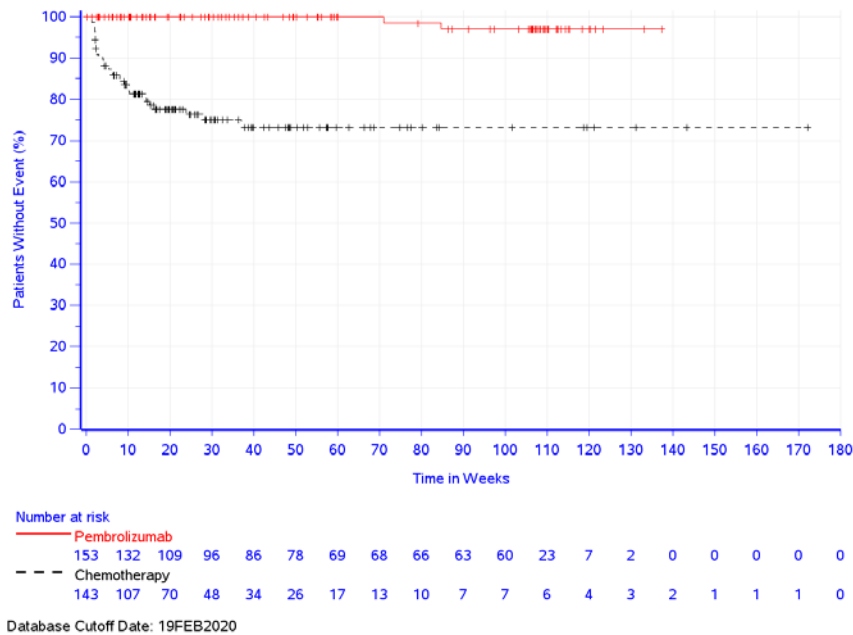


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

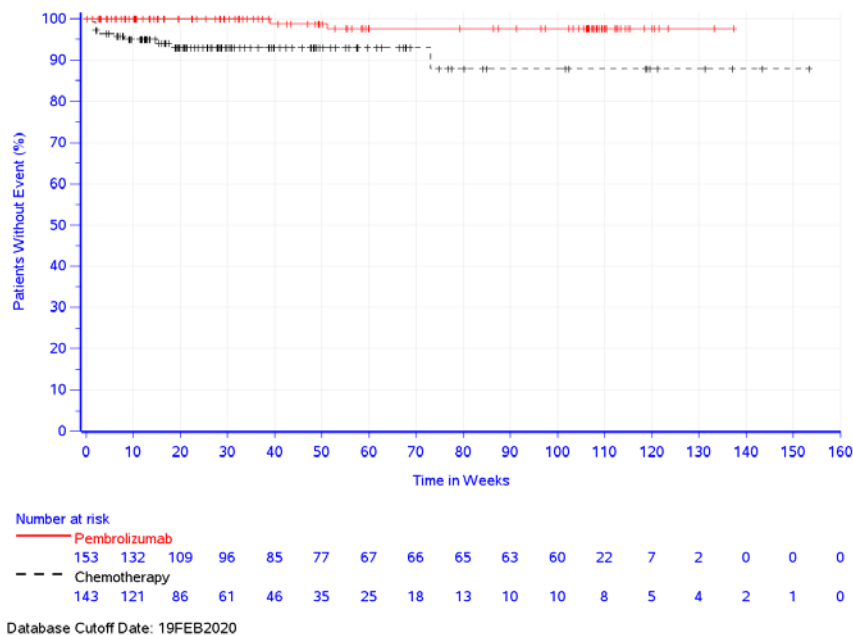


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

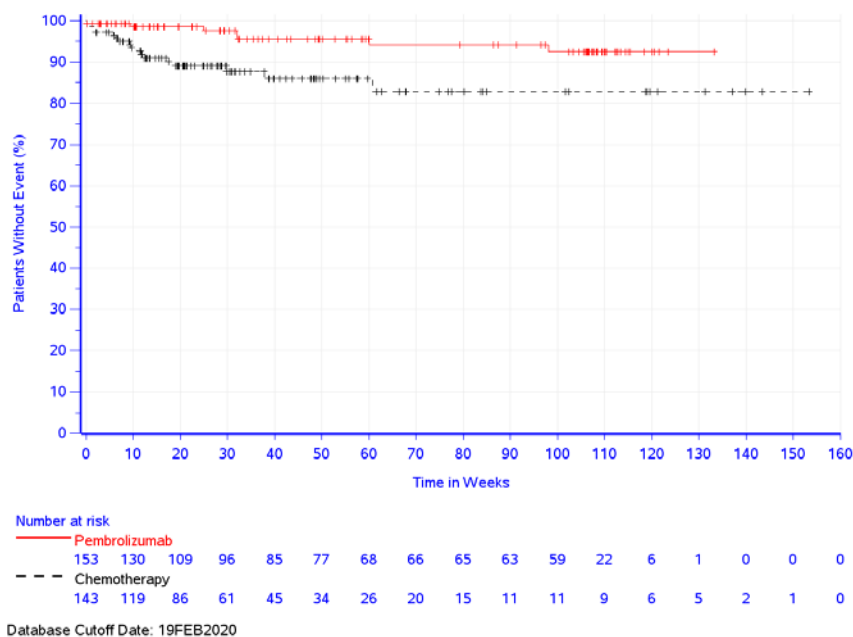


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

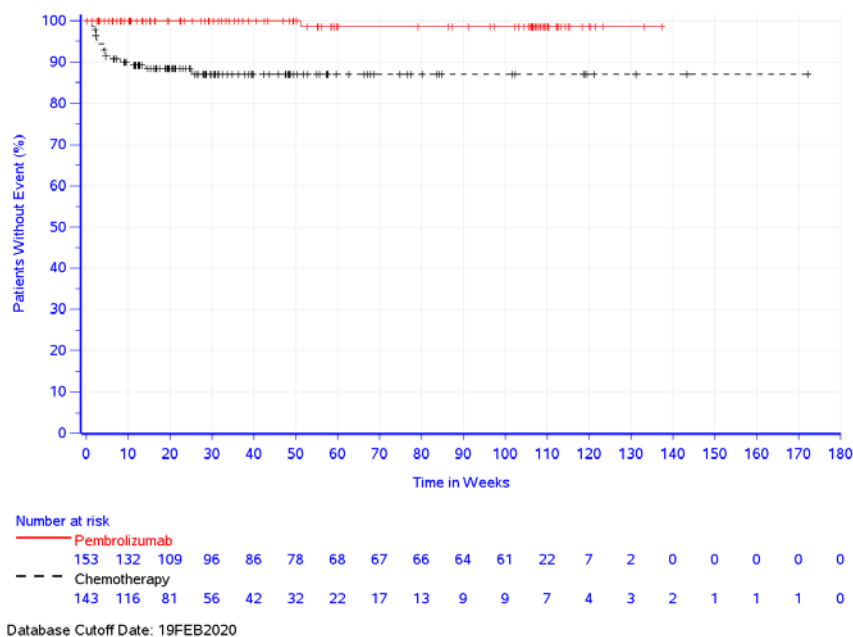


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (Tabelle 4-86,

Abbildung 4-157) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,45; 0,85]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,009$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-86):

- PT „Appetit vermindert“ (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,32; 0,74]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) (Abbildung 4-158).
- PT „Hypokaliaemie“ (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,23; 0,88]; $p = 0,021$; $p_{\text{adj}} = 0,042$) (Abbildung 4-159).

Weitere PT, welche in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

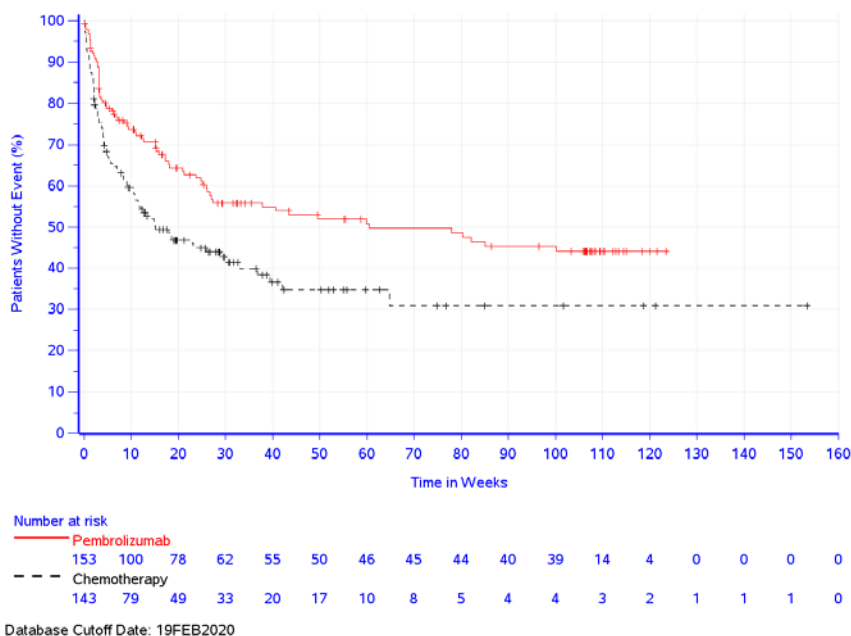


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

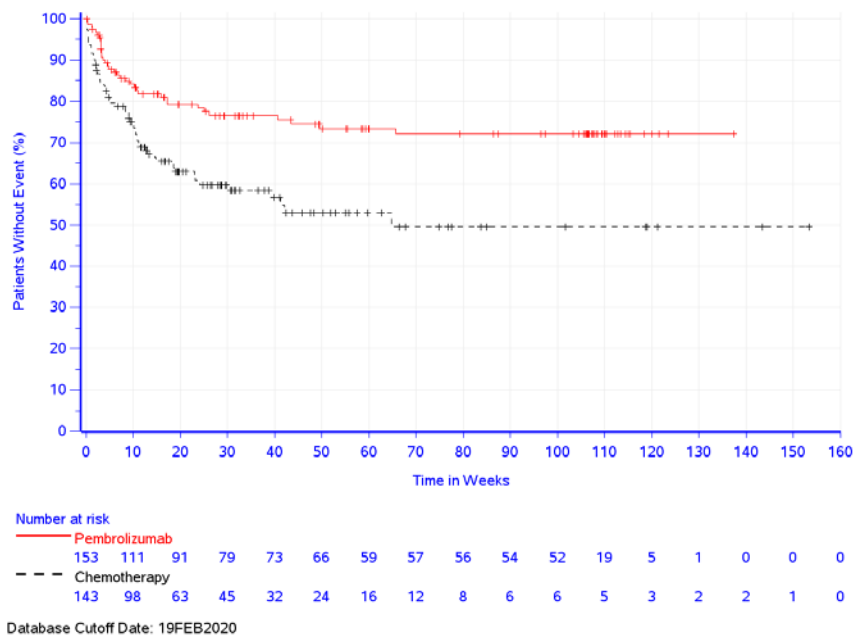


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Appetit vermindert“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

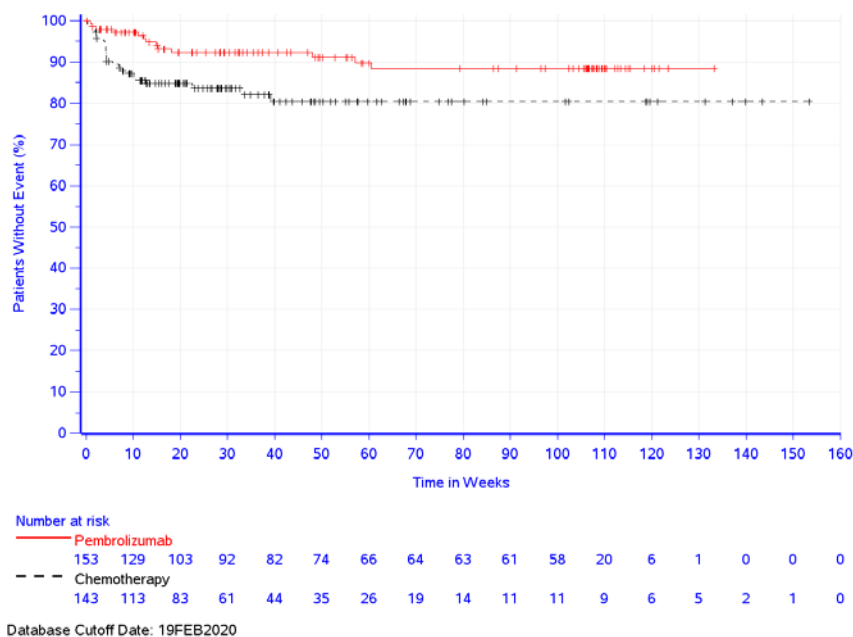


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypokaliaemie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“

(Tabelle 4-86) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigte der PT „Arthralgie“ einen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,12 [1,35; 7,19]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-86, Abbildung 4-160). Weitere PT, welche in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

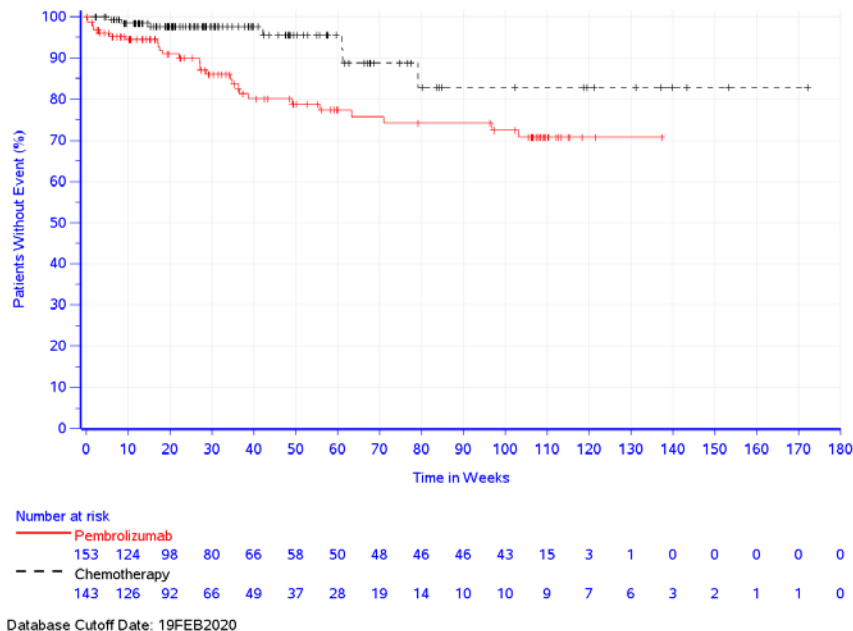


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Tabelle 4-86; Abbildung 4-161) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,19; 0,38]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,00$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-86):

- PT „Dysgeusie“ (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,08; 0,72]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,028$) (Abbildung 4-162).
- PT „Periphere Neuropathie“ (HR [95 %-KI]: 0,03 [0,00; 0,22]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 4-163).
- PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,02; 0,22]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-164).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

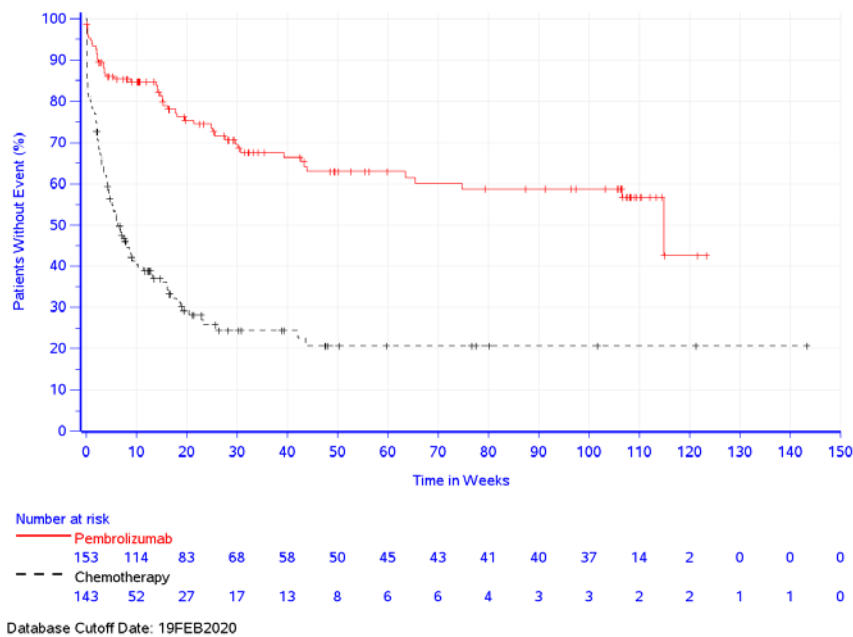


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

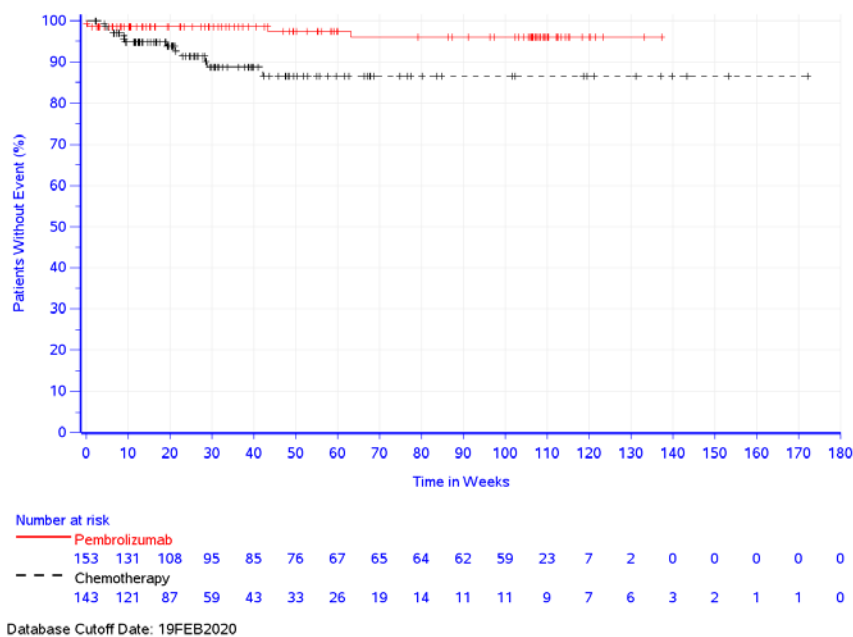


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Dysgeusie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

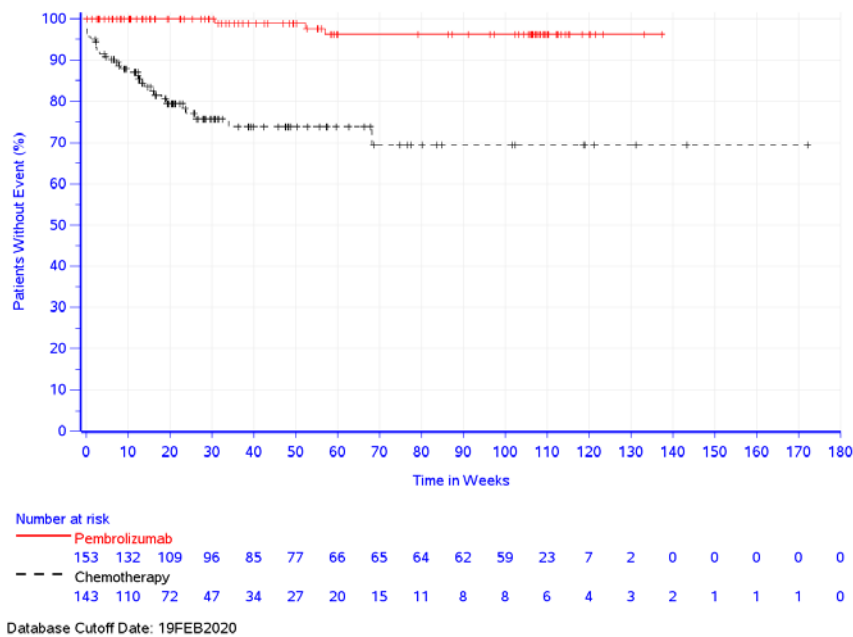


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

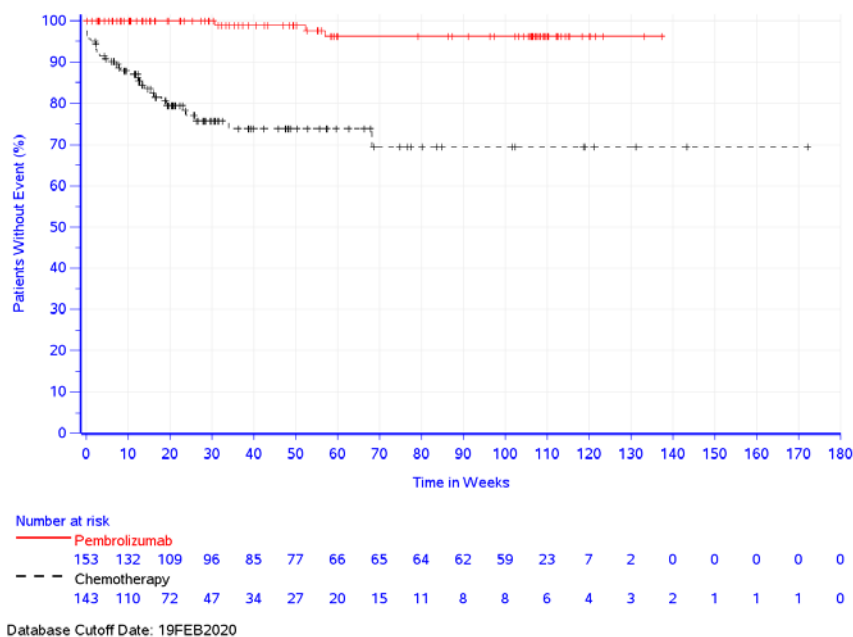


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (Tabelle 4-86) zwischen

den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. In dieser SOC zeigte der PT „Proteinurie“ einen signifikanten Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,10; 0,97]; $p = 0,043$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-86, Abbildung 4-165).

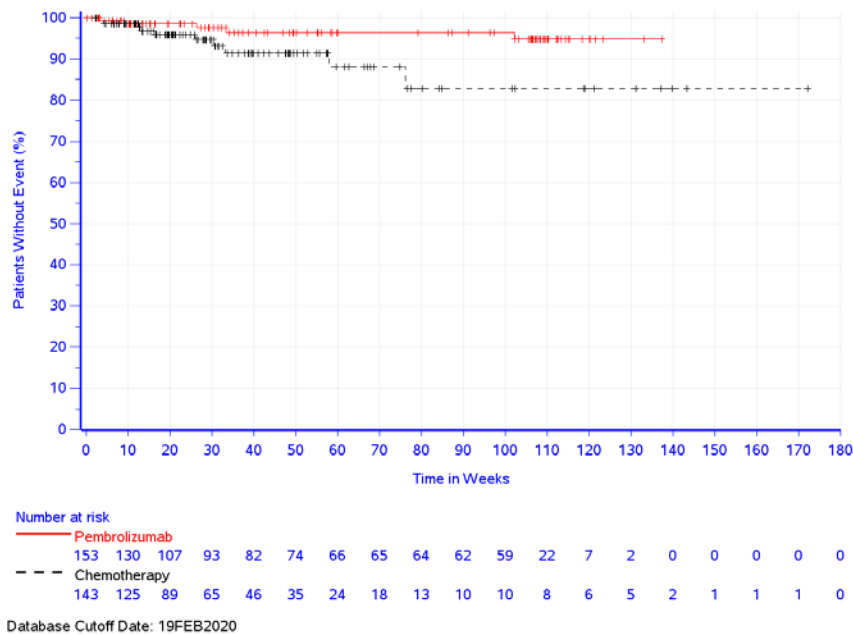


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Proteinurie“ (SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Tabelle 4-86, Abbildung 4-166) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,010$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Epistaxis“ (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,02; 0,28]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-86; Abbildung 4-167):

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

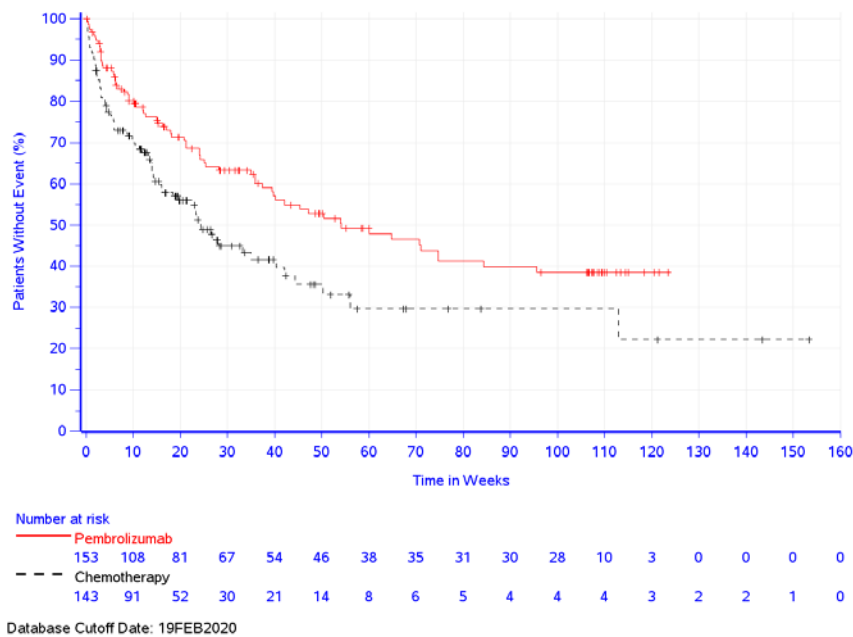


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

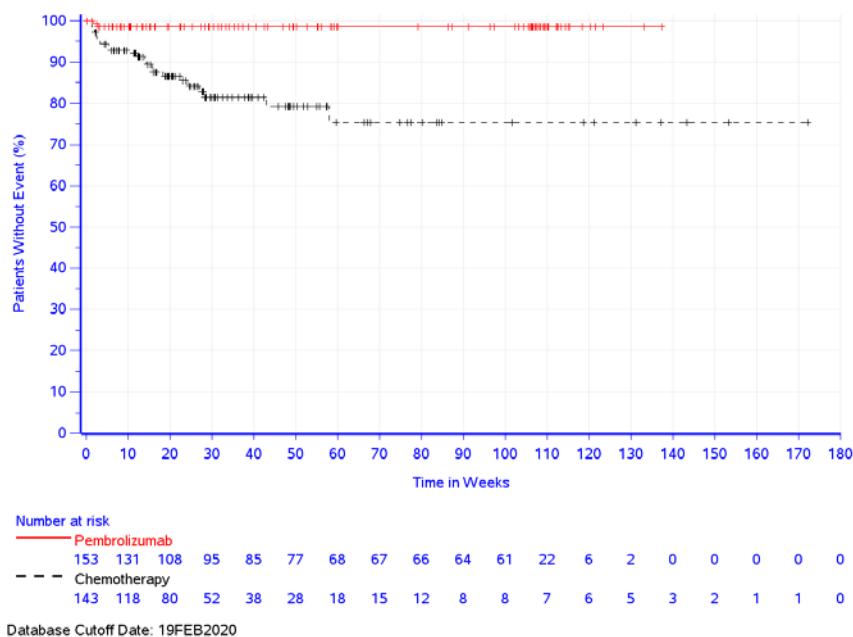


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Epistaxis“ (SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

(Tabelle 4-86) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-86):

- PT „Alopezie“ (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,14; 0,59]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 4-168).
- PT „Palmar-plantares Erythroderma“ (HR [95 %-KI]: 0,03 [0,00; 0,19]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 4-169).
- PT „Juckreiz“ (HR [95 %-KI]: 2,11 [1,04; 4,31]; $p = 0,039$; $p_{\text{adj}} = 0,068$) (Abbildung 4-170).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-86.

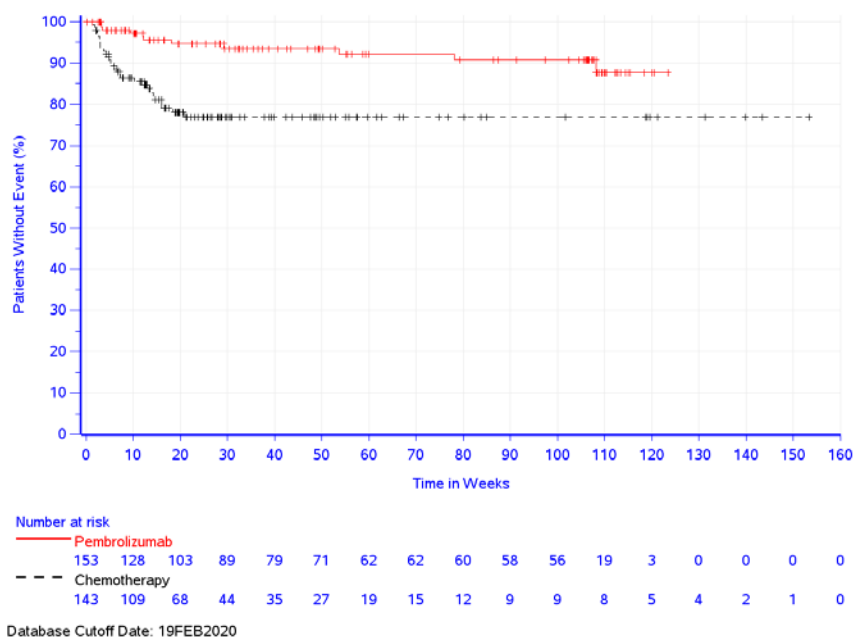


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alopezie“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

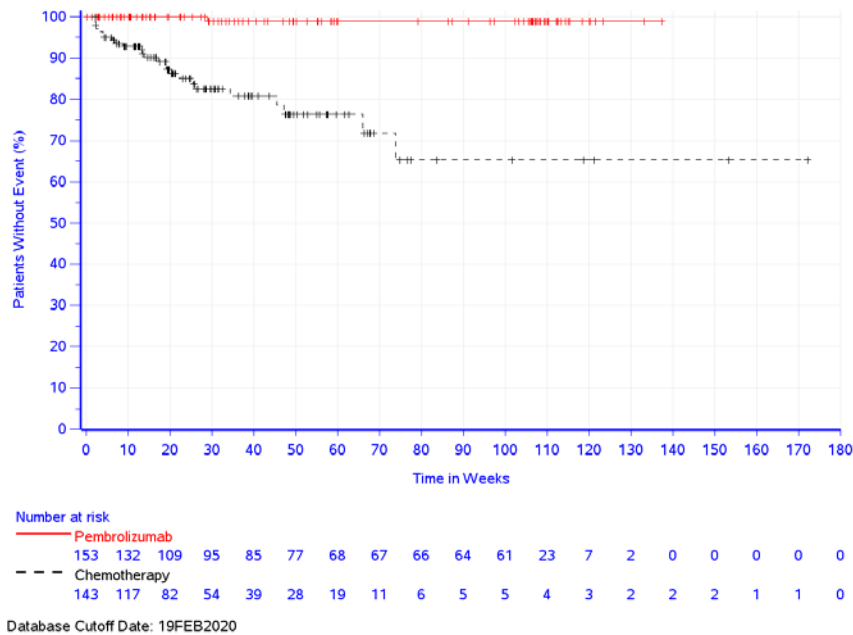


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesyndrom“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

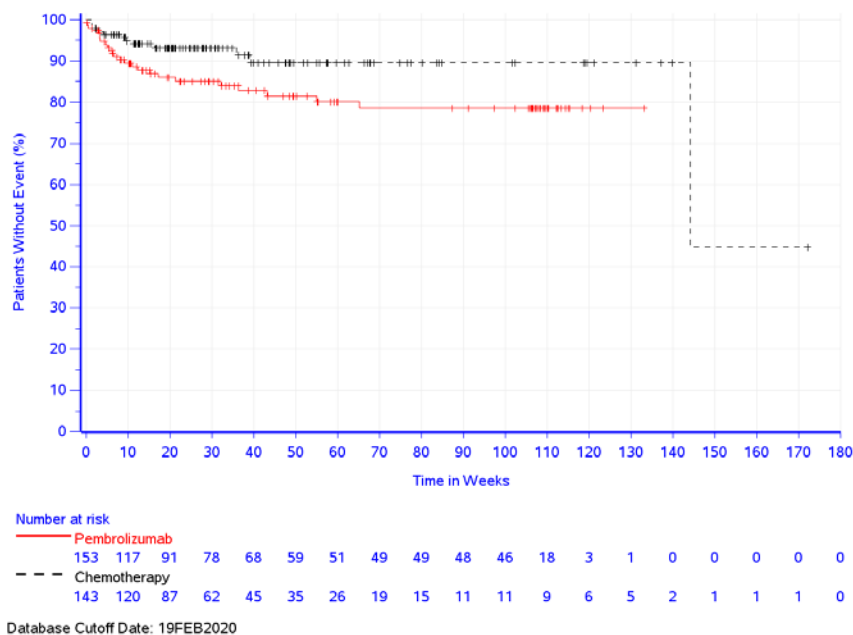


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Juckreiz“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC „Gefäßerkrankungen“ (Tabelle 4-86, Abbildung 4-171) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,34; 0,89]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = 0,033$) zugunsten von Pembrolizumab. Der PT „Hypertonie“ trat in der SOC „Gefäßerkrankungen“ gehäuft auf, war jedoch statistisch nicht signifikant, siehe Tabelle 4-86.

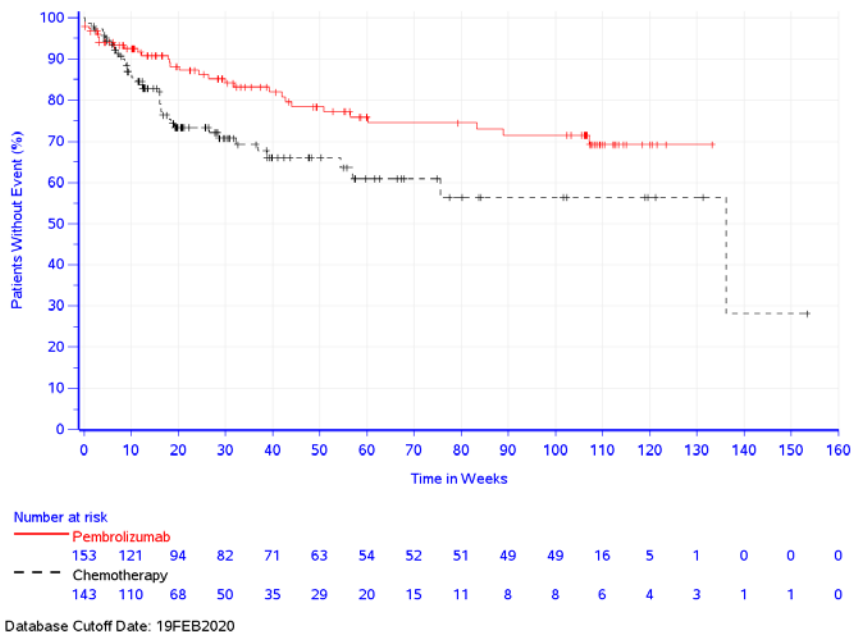


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,25 [0,07; 0,90]	0,034	0,101
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	33 (23,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,32; 0,93]	0,026	0,101
Diarrhoe	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,09; 1,04]	0,059	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,14; 1,30]	0,132	0,159
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,25; 1,10]	0,089	0,134
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,34 [0,11; 1,08]	0,068	0,134
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	8 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,45; 6,75]	0,421	0,421
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population d: Eine Systemorganklasse oder ein 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 e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) h: 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 177 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (Tabelle 4-87, Abbildung 4-172) ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,07; 0,90]; p = 0,034; p_{adj} = 0,101) zugunsten von Pembrolizumab. PT, die gehäuft auftraten, liegen für diese SOC nicht vor.

In der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 4-87; Abbildung 4-173) zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,32; 0,93]; p = 0,026;

$p_{adj} = 0,101$) zugunsten von Pembrolizumab. In dieser SOC trat der PT „Diarrhoe“ gehäuft auf, war jedoch statistisch nicht signifikant, siehe Tabelle 4-87.

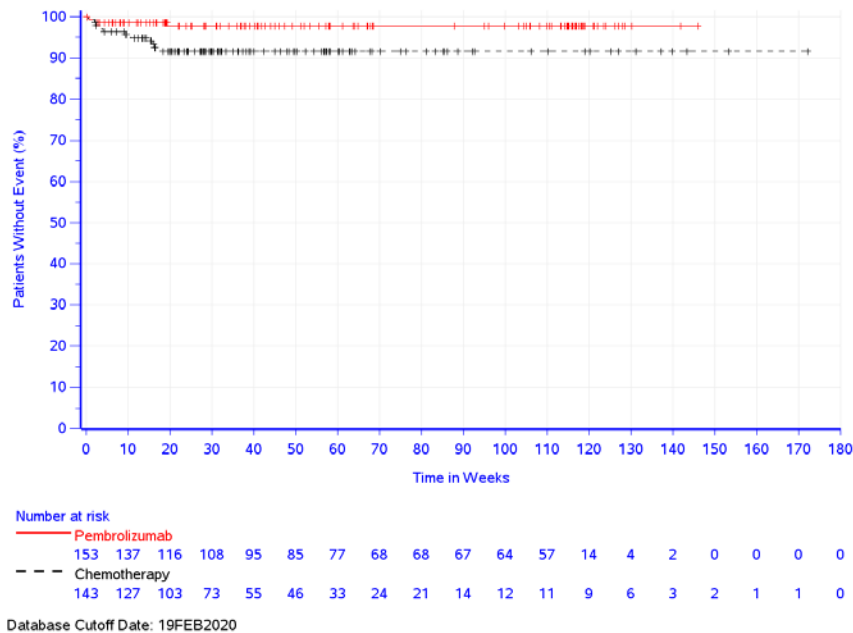


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

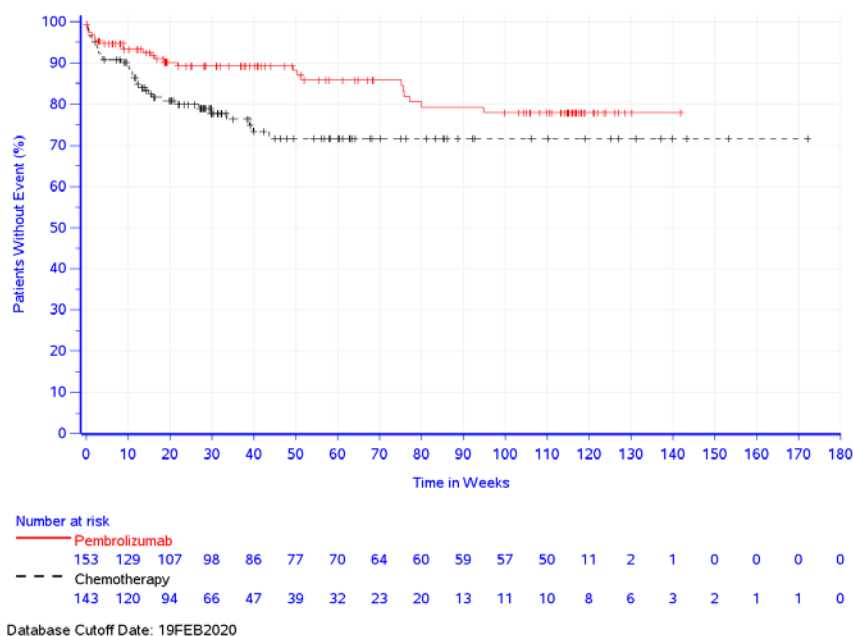


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	35 (24,5)	Nicht erreicht [97,0; -]	0,57 [0,34; 0,96]	0,034	0,071
Anaemie	22 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	18 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,52; 1,87]	0,970	0,980
Neutropenie	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	15 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,13 [0,04; 0,47]	0,002	0,006
Herzerkrankungen	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,33; 1,93]	0,611	0,683
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,60; 5,02]	0,311	0,492
Endokrine Erkrankungen	26 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	7,48 [2,26; 24,79]	0,001	0,005
Hypothyreose	19 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	5,06 [1,49; 17,20]	0,009	0,022
Augenerkrankungen	31 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	19 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,71; 2,26]	0,421	0,615
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	116 (75,8)	8,9 [6,0; 17,7]	130 (90,9)	1,0 [0,7; 2,1]	0,39 [0,30; 0,50]	< 0,001	< 0,001
Abdominalschmerz	34 (22,2)	Nicht erreicht [-; -]	38 (26,6)	Nicht erreicht [68,1; -]	0,70 [0,44; 1,12]	0,139	0,209
Schmerzen Oberbauch	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,59; 2,72]	0,542	0,669
Verstopfung	26 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	45 (31,5)	Nicht erreicht [55,7; -]	0,39 [0,24; 0,64]	< 0,001	0,001
Diarrhoe	62 (40,5)	76,0 [39,1; -]	86 (60,1)	11,6 [6,1; 27,4]	0,45 [0,32; 0,63]	< 0,001	< 0,001
Mundtrockenheit	17 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,70; 3,55]	0,271	0,355
Dyspepsie	9 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,17; 0,92]	0,031	0,056
Haemorrhoiden	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,18 [0,04; 0,81]	0,026	0,049
Uebelkeit	45 (29,4)	Nicht erreicht [-; -]	81 (56,6)	12,7 [5,1; 37,7]	0,35 [0,24; 0,50]	< 0,001	< 0,001
Stomatitis	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	40 (28,0)	147,6 [78,0; -]	0,17 [0,08; 0,34]	< 0,001	< 0,001
Erbrechen	33 (21,6)	Nicht erreicht [-; -]	49 (34,3)	Nicht erreicht [47,1; -]	0,51 [0,33; 0,80]	0,003	0,009
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	102 (66,7)	12,3 [8,4; 24,0]	121 (84,6)	3,9 [2,6; 5,3]	0,53 [0,40; 0,70]	< 0,001	< 0,001
Asthenie	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	26 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,31; 1,04]	0,066	0,115

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Erschöpfung	54 (35,3)	118,0 [81,3; -]	66 (46,2)	42,1 [18,9; 65,1]	0,57 [0,40; 0,83]	0,003	0,009
Grippeähnliche Erkrankung	14 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,55 [0,83; 7,84]	0,103	0,166
Unwohlsein	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,39; 2,80]	0,932	0,979
Schleimhautentzündung	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	26 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,20 [0,08; 0,46]	< 0,001	0,001
Oedem peripher	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,55; 2,71]	0,620	0,723
Fieber	27 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (14,0)	Nicht erreicht [119,7; -]	1,16 [0,64; 2,09]	0,619	0,723
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90 (58,8)	36,1 [25,7; 39,9]	70 (49,0)	27,1 [18,1; 52,7]	0,97 [0,70; 1,33]	0,832	0,879
Nasopharyngitis	20 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,64; 3,00]	0,415	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	16 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,59; 3,33]	0,439	n.s.
Harnwegsinfektion	14 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,40; 1,85]	0,698	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	32 (22,4)	Nicht erreicht [68,1; -]	0,53 [0,31; 0,91]	0,020	0,048
Sturz	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,54; 4,60]	0,406	n.s.
Untersuchungen	48 (31,4)	Nicht erreicht [80,3; -]	58 (40,6)	104,4 [29,9; -]	0,55 [0,37; 0,82]	0,003	0,011
Alaninaminotransferase erhöht	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,1)	Nicht erreicht [111,0; -]	0,92 [0,44; 1,91]	0,819	0,882
Aspartataminotransferase erhöht	20 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,3)	Nicht erreicht [111,0; -]	1,57 [0,71; 3,50]	0,266	0,355
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,48 [1,17; 10,39]	0,025	0,049
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,02; 0,33]	< 0,001	0,003
Gewicht erniedrigt	6 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,27 [0,10; 0,69]	0,007	0,018
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,01; 0,52]	0,010	0,022
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	64 (41,8)	100,1 [37,9; -]	76 (53,1)	18,6 [12,0; 42,1]	0,61 [0,43; 0,85]	0,004	0,012
Appetit vermindert	36 (23,5)	Nicht erreicht [-; -]	57 (39,9)	64,7 [30,1; -]	0,50 [0,33; 0,76]	0,001	0,004

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Hypokalaemie	12 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,26; 1,14]	0,106	0,166
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	73 (47,7)	34,3 [27,0; 63,4]	59 (41,3)	61,0 [37,0; 81,0]	1,13 [0,80; 1,60]	0,484	0,657
Arthralgie	28 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,12 [1,35; 7,19]	0,008	n.s.
Rueckenschmerzen	24 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	23 (16,1)	Nicht erreicht [93,0; -]	0,75 [0,42; 1,36]	0,343	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,63 [0,55; 4,85]	0,376	n.s.
Myalgie	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,17; 1,12]	0,086	n.s.
Schmerz in einer Extremität	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,61; 2,93]	0,476	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	47 (30,7)	Nicht erreicht [106,6; -]	99 (69,2)	6,9 [4,4; 10,3]	0,26 [0,18; 0,37]	< 0,001	< 0,001
Schwindelgefuehl	24 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,40; 1,21]	0,201	0,291
Dysgeusie	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,23 [0,08; 0,72]	0,012	0,026
Kopfschmerzen	21 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	22 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,38; 1,27]	0,232	0,325
Periphere Neuropathie	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	26 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,03 [0,00; 0,23]	< 0,001	0,003
Periphere sensorische Neuropathie	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	29 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,02; 0,24]	< 0,001	< 0,001
Psychiatrische Erkrankungen	28 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	24 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,50; 1,50]	0,601	0,683
Schlaflosigkeit	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,33; 1,87]	0,584	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	22 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,46; 1,48]	0,519	0,657
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,38; 2,70]	0,977	0,977
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68 (44,4)	54,1 [39,4; 95,6]	73 (51,0)	26,6 [18,4; 42,1]	0,61 [0,44; 0,86]	0,004	0,012
Husten	26 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	23 (16,1)	Nicht erreicht [78,6; -]	0,76 [0,42; 1,34]	0,340	0,433
Dyspnoe	20 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	15 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,51; 2,00]	0,980	0,980
Epistaxis	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	23 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,02; 0,28]	< 0,001	0,001
Rhinorrhoe	9 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (8,4)	Nicht erreicht [113,0; -]	0,48 [0,20; 1,16]	0,103	0,166

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	82 (53,6)	32,1 [18,4; 45,1]	78 (54,5)	19,1 [12,3; 35,9]	0,82 [0,60; 1,12]	0,208	0,360
Alopezie	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	29 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,29 [0,14; 0,59]	< 0,001	0,003
Trockene Haut	19 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,56; 2,35]	0,706	0,802
Palmar-plantares Erythrodysaesthesyndrom	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	25 (17,5)	Nicht erreicht [69,0; -]	0,02 [0,00; 0,18]	< 0,001	0,001
Juckreiz	25 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	11 (7,7)	144,1 [144,1; -]	2,34 [1,12; 4,89]	0,023	0,049
Ausschlag	19 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	15 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,46; 1,82]	0,794	0,878
Gefäßerkrankungen	24 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	29 (20,3)	136,1 [136,1; -]	0,61 [0,35; 1,07]	0,083	0,157
Hypertonie	10 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,28; 1,66]	0,401	n.s.

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: 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 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems“ (Tabelle 4-88, Abbildung 4-174) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,34; 0,96]; $p = 0,034$; $p_{\text{adj}} = 0,071$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,04; 0,47]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) (Tabelle 4-88; Abbildung 4-175).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-88.

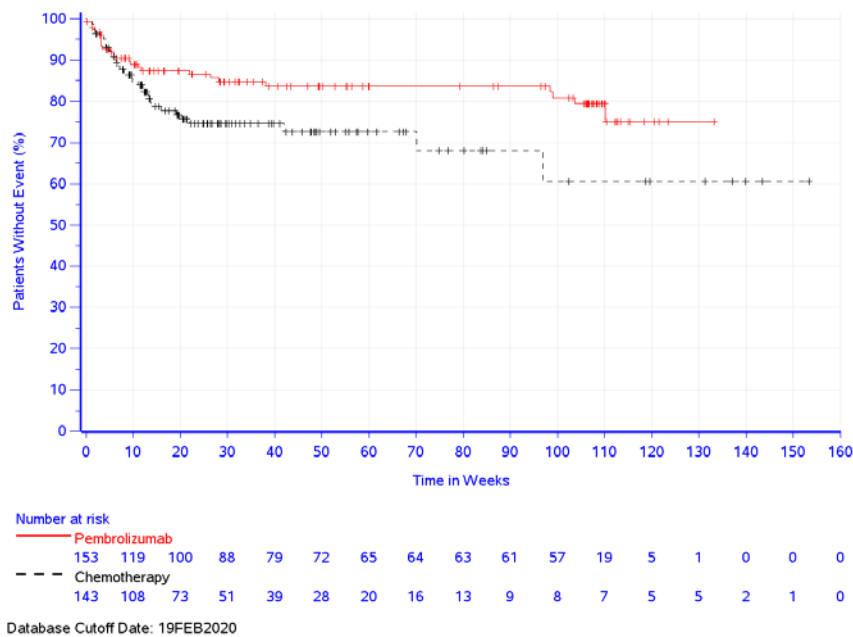


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

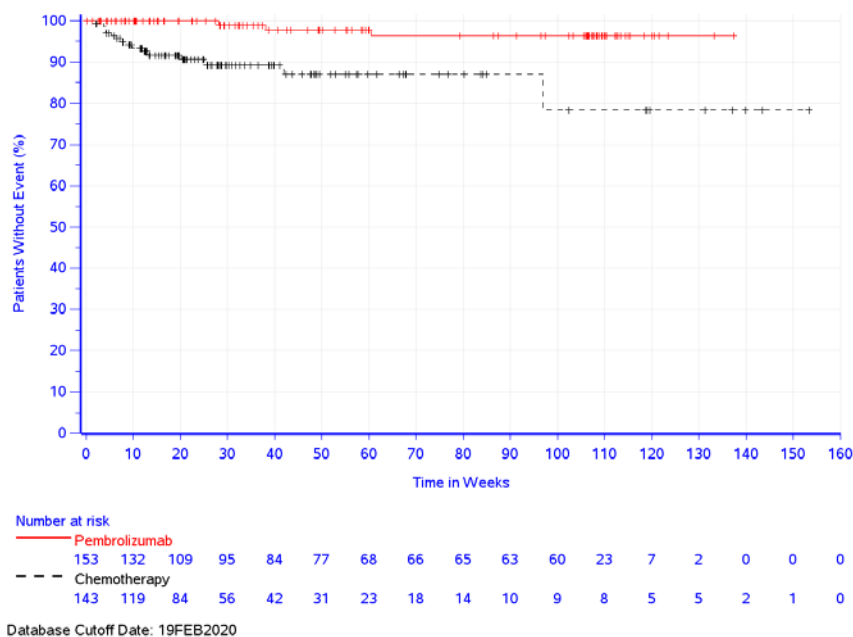


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Endokrine Erkrankungen“

(Tabelle 4-88, Abbildung 4-176) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 7,48 [2,26; 24,79]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,005$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Hypothyreose“ (HR [95 %-KI]: 5,06 [1,49; 17,20]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = 0,022$) (Tabelle 4-88; Abbildung 4-177).

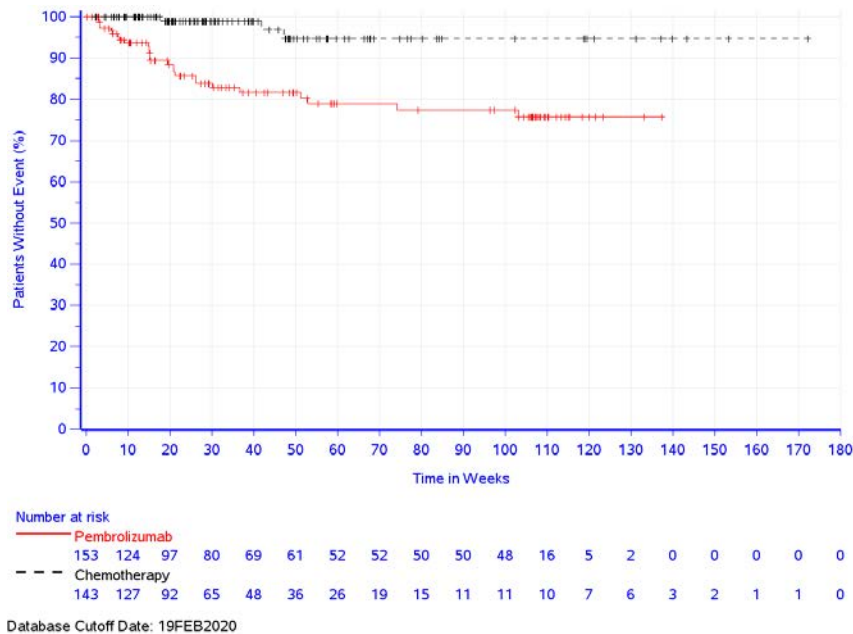


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

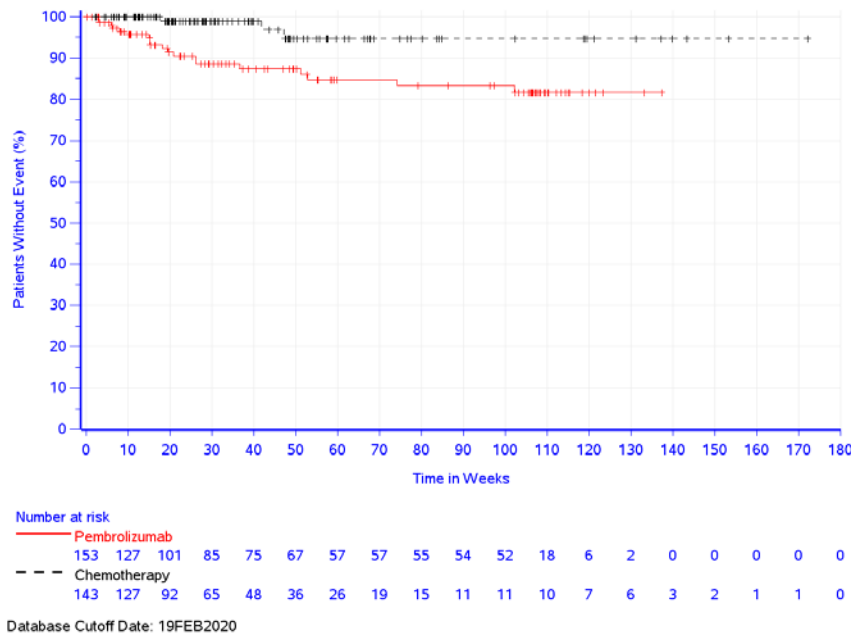


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypothyreose“ (SOC „Endokrine Erkrankungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 4-88, Abbildung 4-178) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,30; 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 4-88):

- PT „Verstopfung“ (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,24; 0,64]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 4-179).
- PT „Diarrhoe“ (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,32; 0,63]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-180).
- PT „Dyspepsie“ (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,17; 0,92]; $p = 0,031$; $p_{\text{adj}} = 0,056$) (Abbildung 4-181).
- PT „Haemorrhoiden“ (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,04; 0,81]; $p = 0,026$; $p_{\text{adj}} = 0,049$) (Abbildung 4-182).
- PT „Übelkeit“ (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,24; 0,50]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-183).
- PT „Stomatitis“ (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,08; 0,34]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-184).
- PT „Erbrechen“ (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,33; 0,80]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,009$) (Abbildung 4-185).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-88.

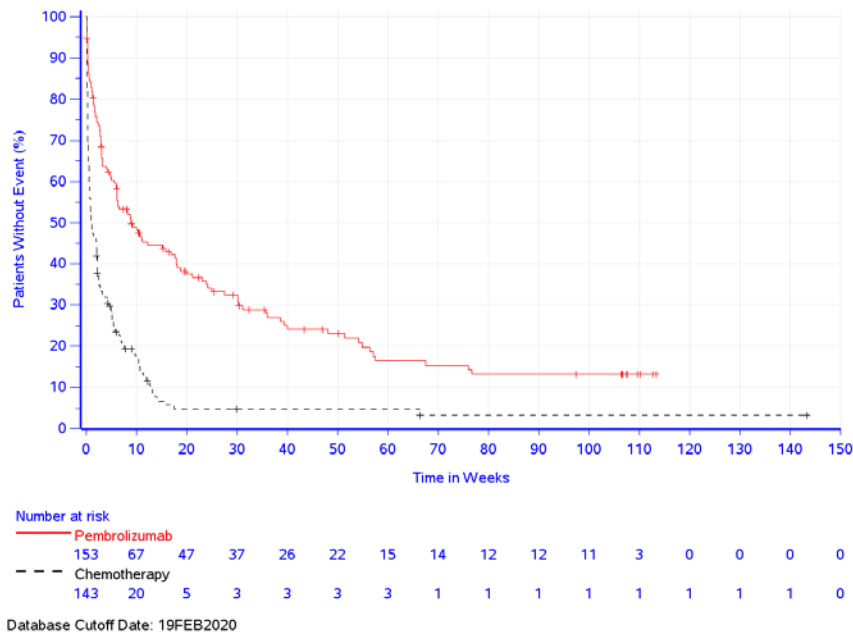


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

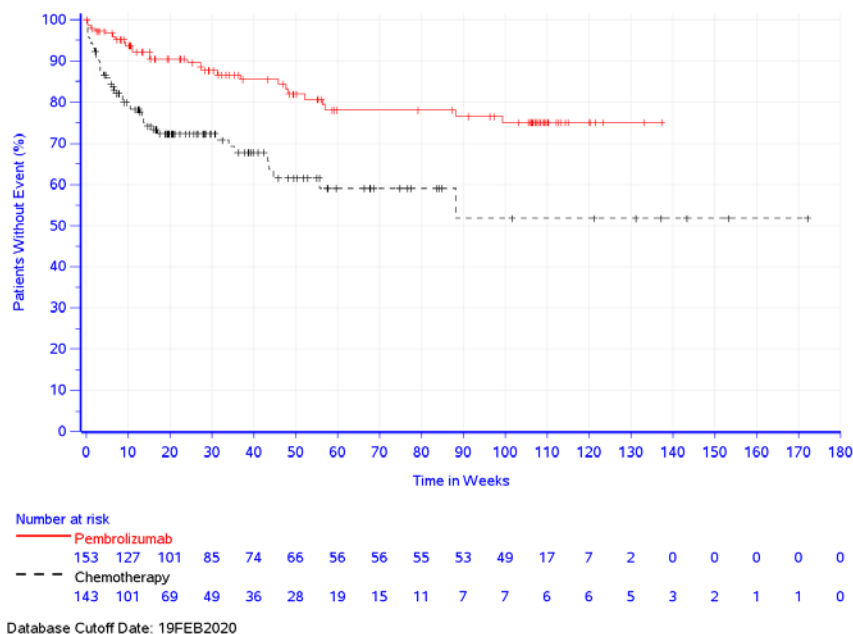


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

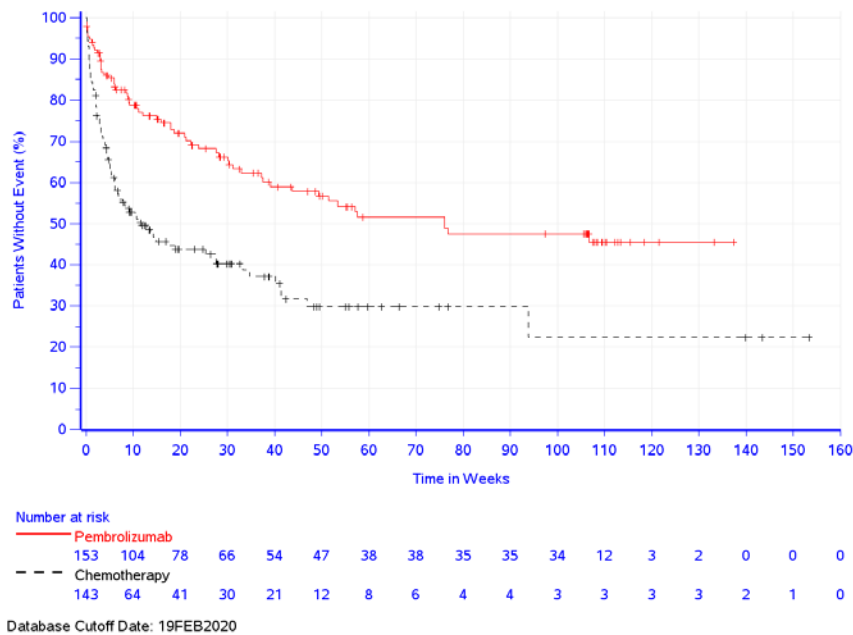


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Diarrhoe“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

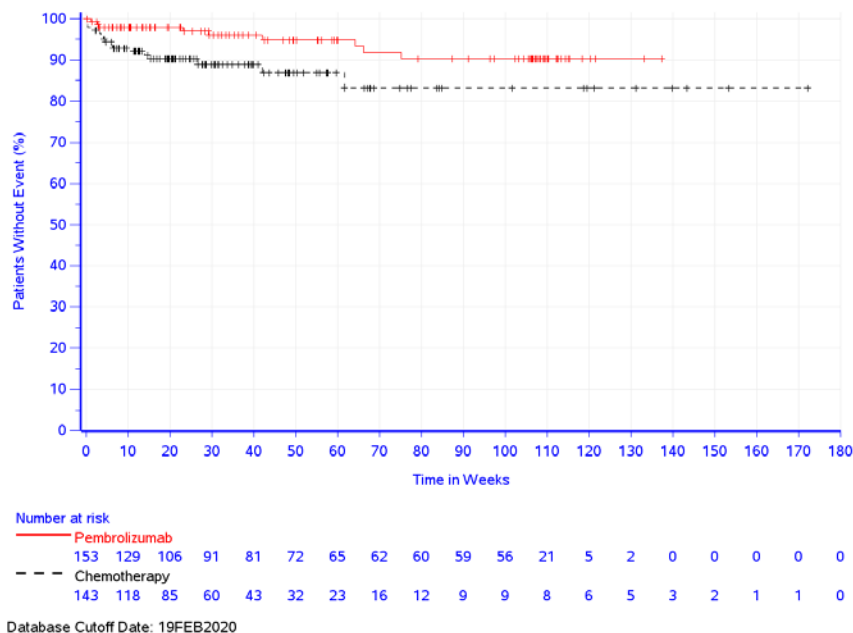


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Dyspepsie“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

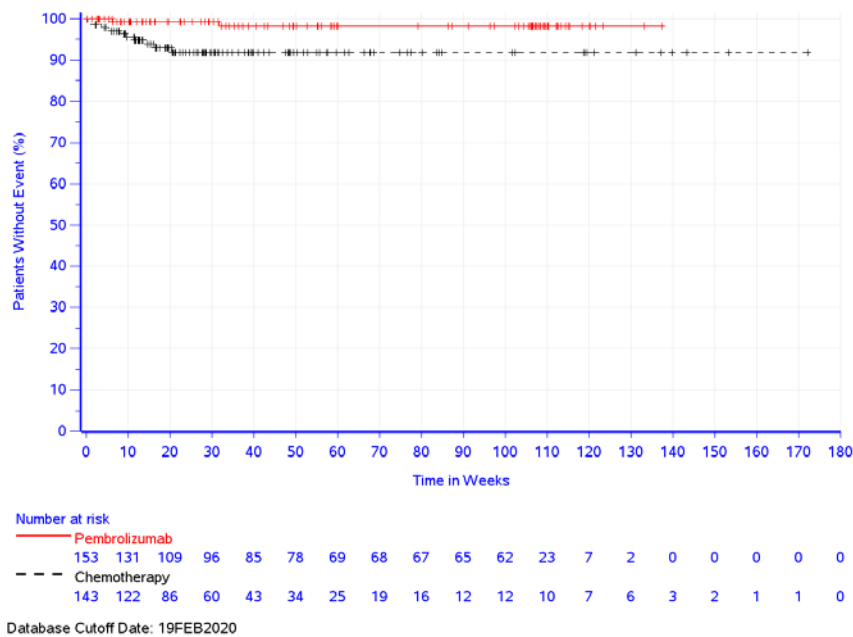


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Haemorrhoiden“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

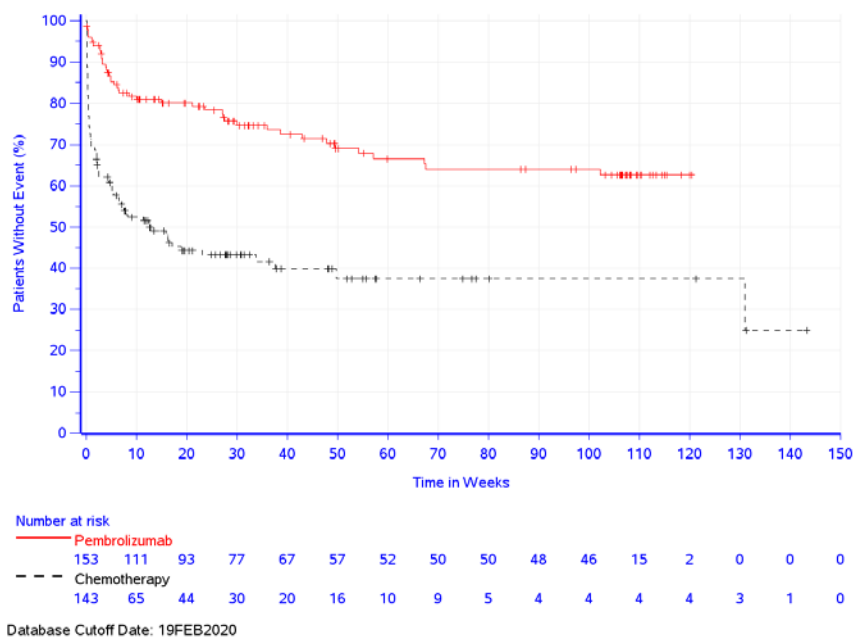


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

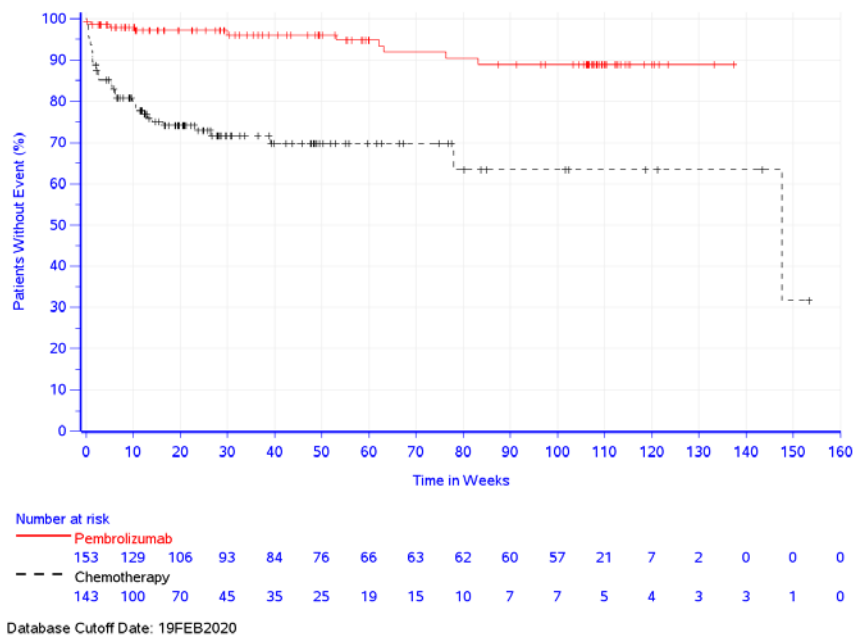


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Stomatitis“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

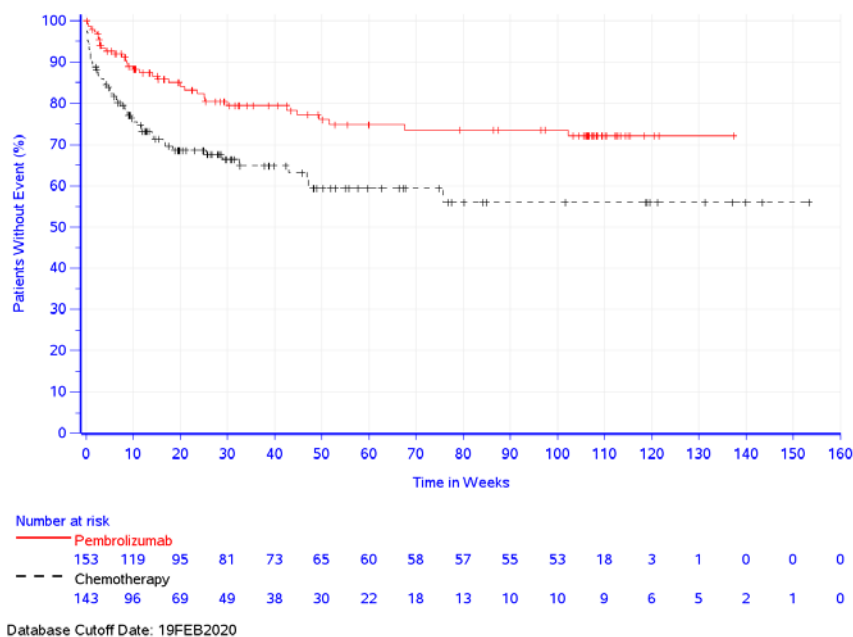


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erbrechen“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und

Beschwerden am Verabreichungsort“ (Tabelle 4-88, Abbildung 4-186) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,40; 0,70]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-88):

- PT „Erschöpfung“ (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,40; 0,83]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,009$) (Abbildung 4-187).
- PT „Schleimhautentzündung“ (HR [95 %-KI]: 0,20 [0,08; 0,46]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 4-188).

Weitere PT, welche in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-88.

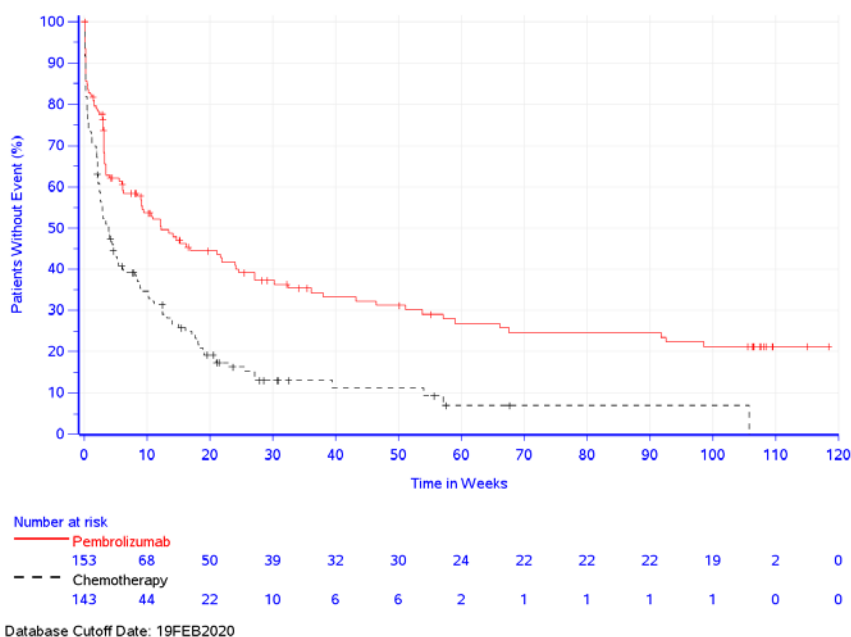


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

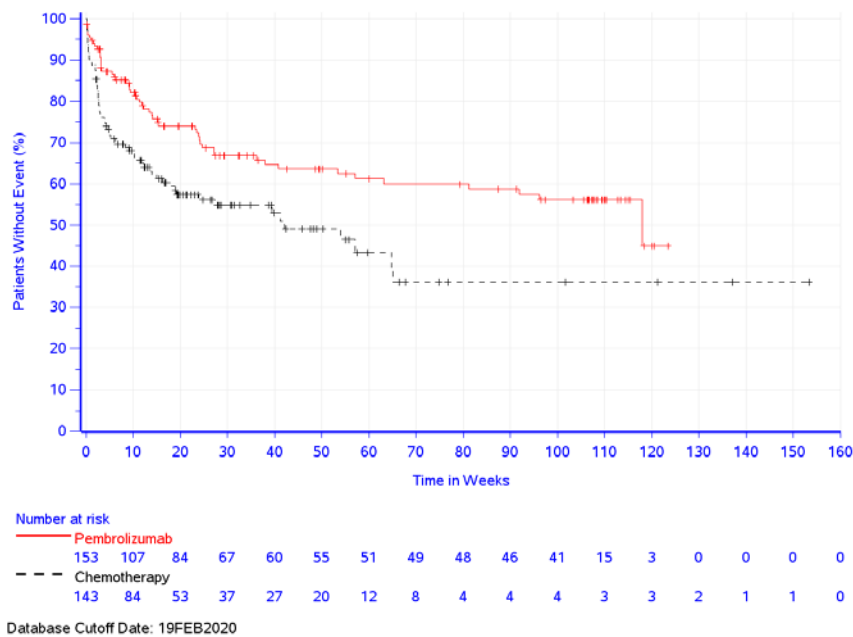


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erschöpfung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

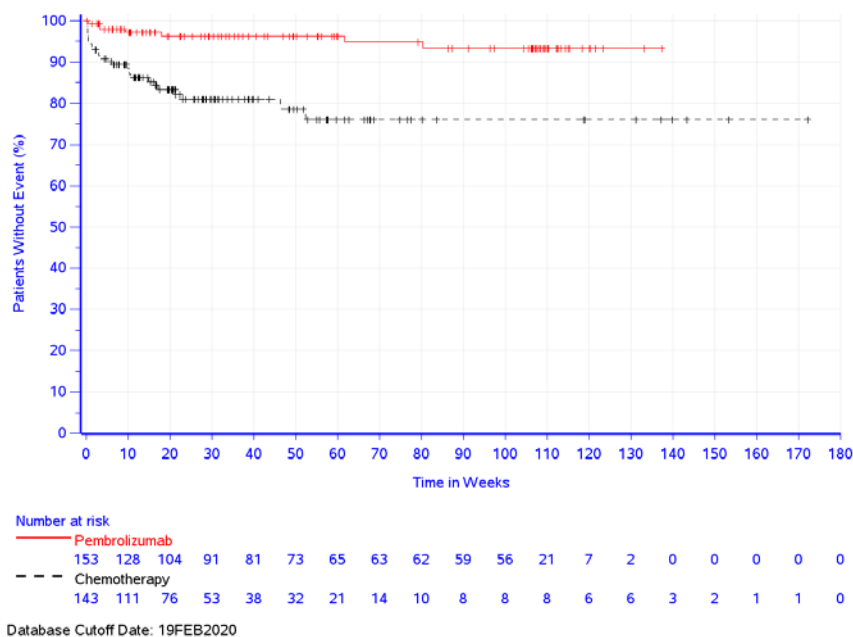


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Schleimhautentzündung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (Tabelle 4-88, Abbildung 4-189) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,31; 0,91]; $p = 0,020$; $p_{\text{adj}} = 0,048$) zugunsten von Pembrolizumab. In dieser SOC trat der PT „Sturz“ gehäuft auf, war jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-88).

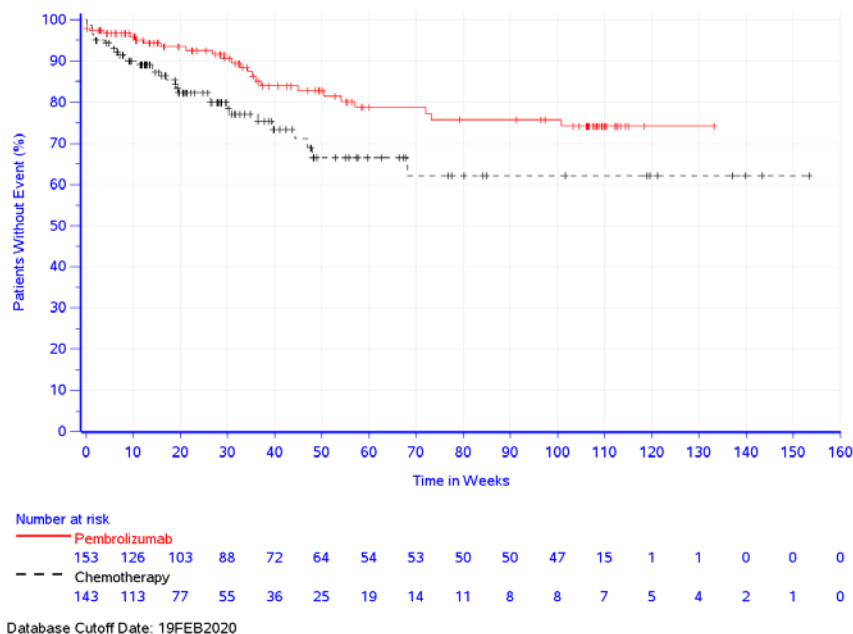


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Untersuchungen“ (Tabelle 4-88, Abbildung 4-190) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,37; 0,82]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,011$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-88):

- PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (HR [95 %-KI]: 3,48 [1,17; 10,39]; $p = 0,025$; $p_{\text{adj}} = 0,049$) (Abbildung 4-191).
- PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,02; 0,33]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) (Abbildung 4-192).
- PT „Gewicht erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,10; 0,69]; $p = 0,007$; $p_{\text{adj}} = 0,018$) (Abbildung 4-193).

- PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,52]; $p = 0,010$; $p_{adj} = 0,022$) (Abbildung 4-194).

Weitere PT, welche in der SOC „Untersuchungen“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-88.

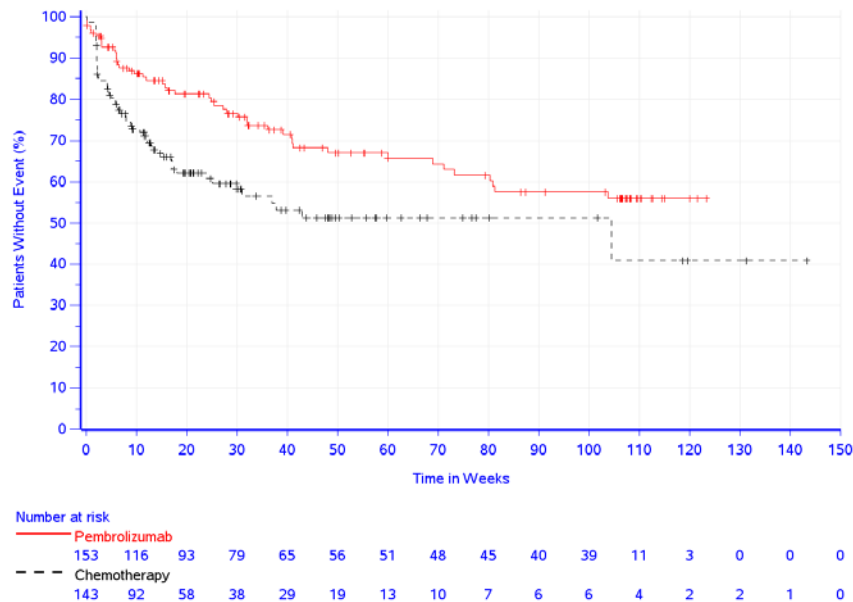


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

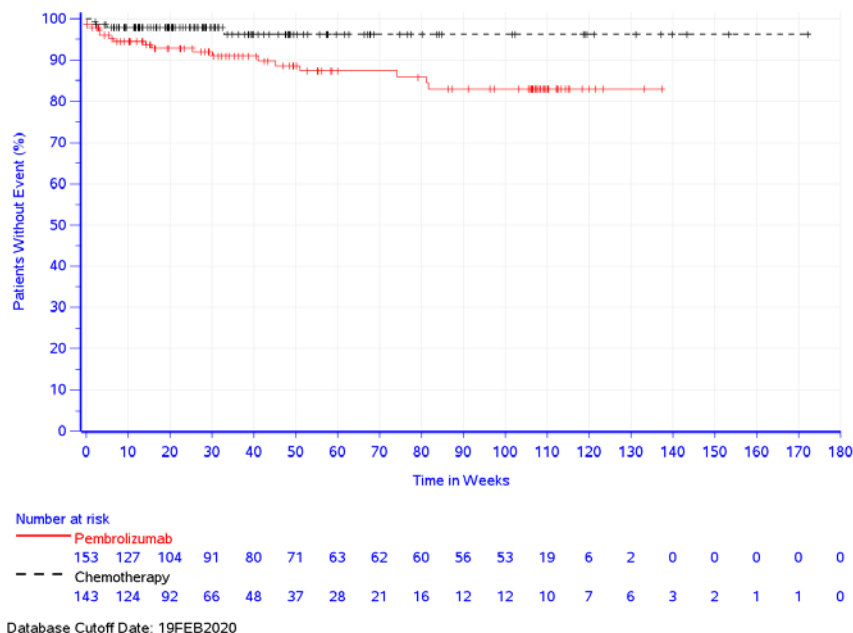


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177



Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

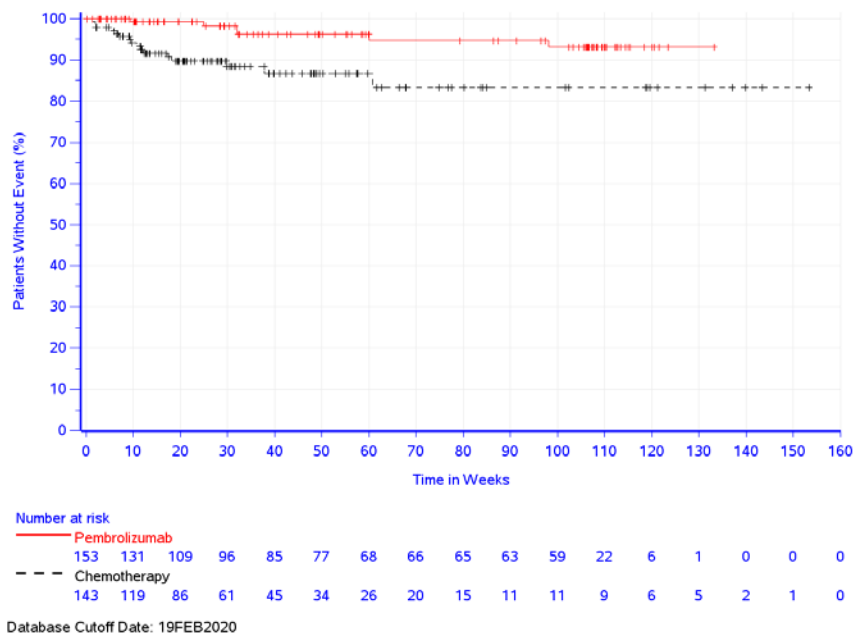


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Gewicht erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

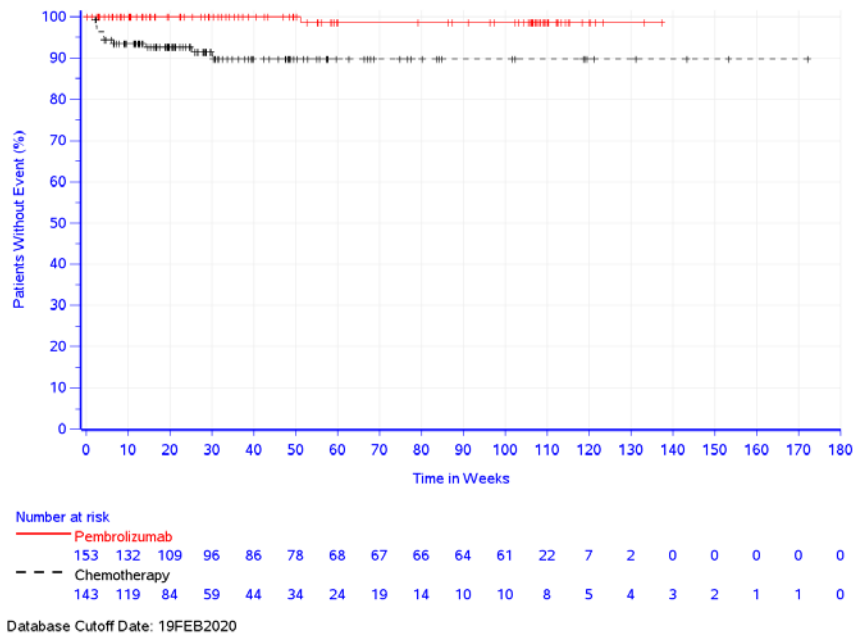


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (Tabelle 4-88, Abbildung 4-195) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,85]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,012$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Appetit vermindert“ (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,33; 0,76]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) (Tabelle 4-88; Abbildung 4-196).

Weitere PT, welche in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-88.

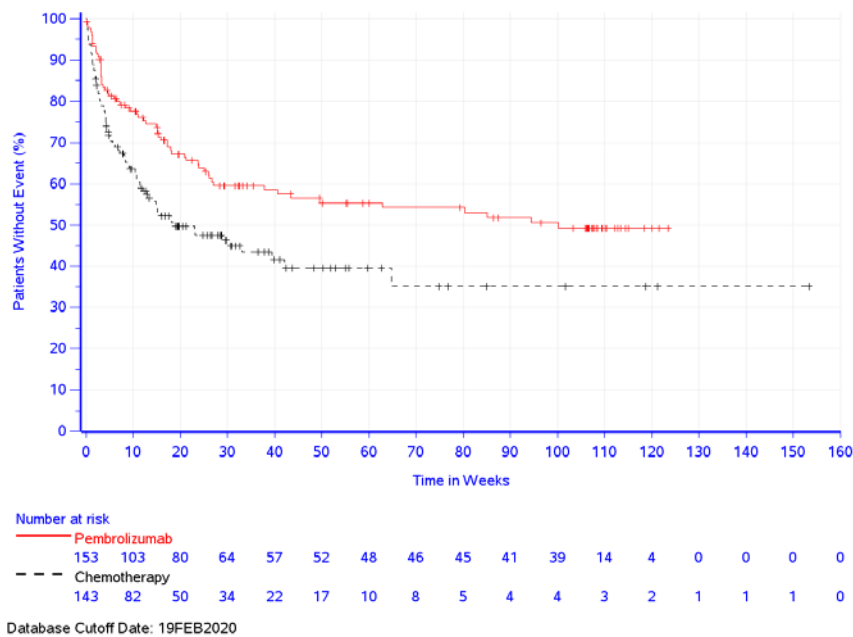


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

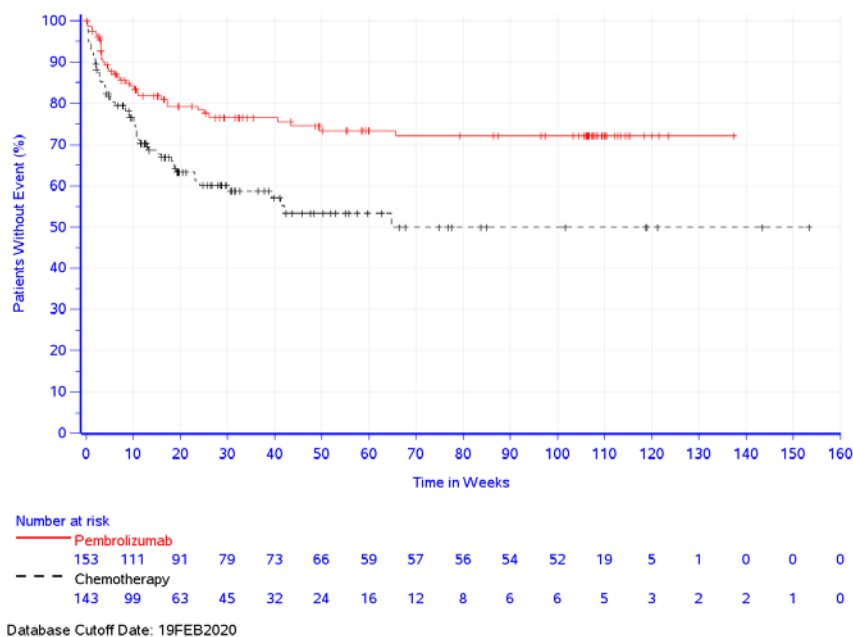


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Appetit vermindert“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-

und Knochenerkrankungen“ (Tabelle 4-88) zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Arthralgie“ (HR [95 %-KI]: 3,12 [1,35; 7,19]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = „n.s.“$) (Tabelle 4-88; Abbildung 4-197).

Weitere PT, welche in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-88.

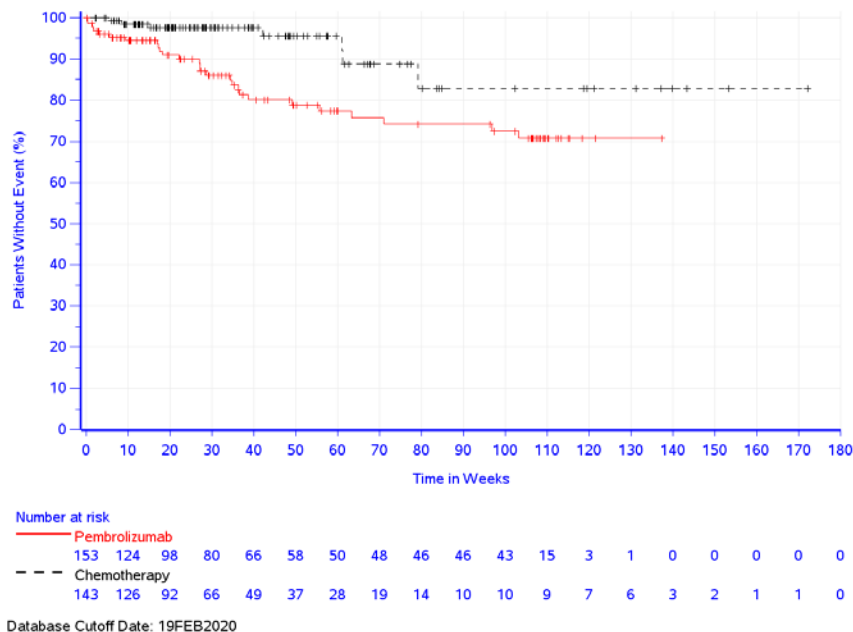


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (Tabelle 4-88, Abbildung 4-198) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,37]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-88):

- PT „Dysgeusie“ (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,08; 0,72]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,026$) (Abbildung 4-199).
- PT „Periphere Neuropathie“ (HR [95 %-KI]: 0,03 [0,00; 0,23]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) (Abbildung 4-200).
- PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,02; 0,24]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 4-201).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-88.

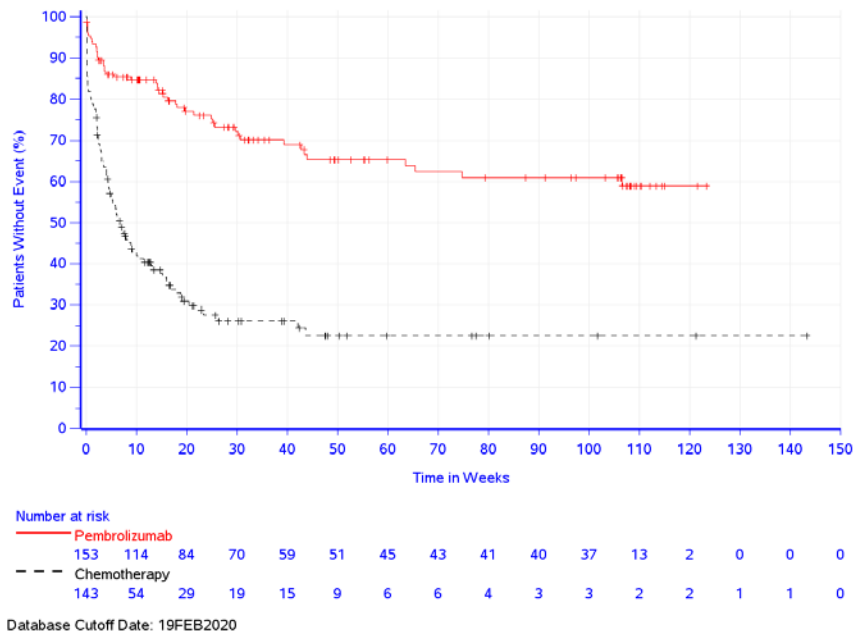


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

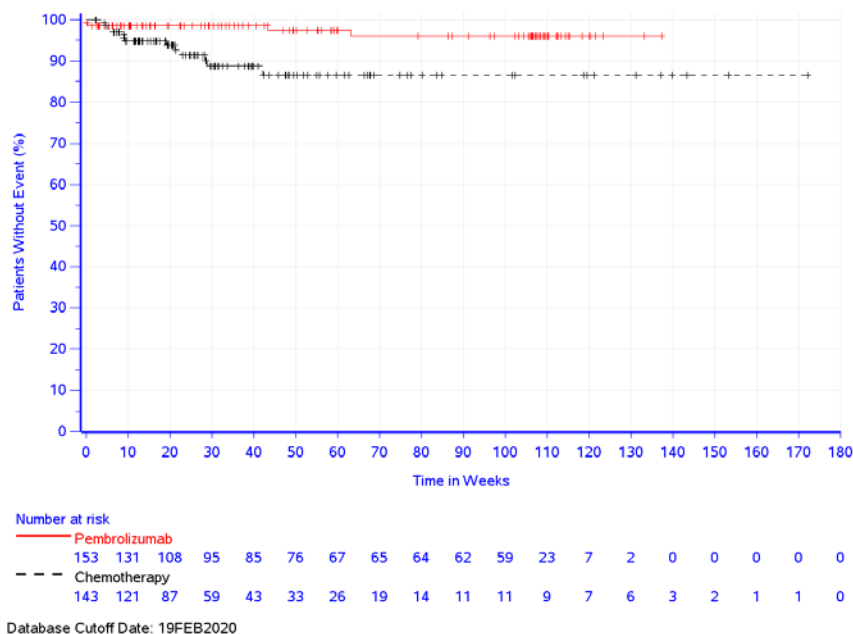


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Dysgeusie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

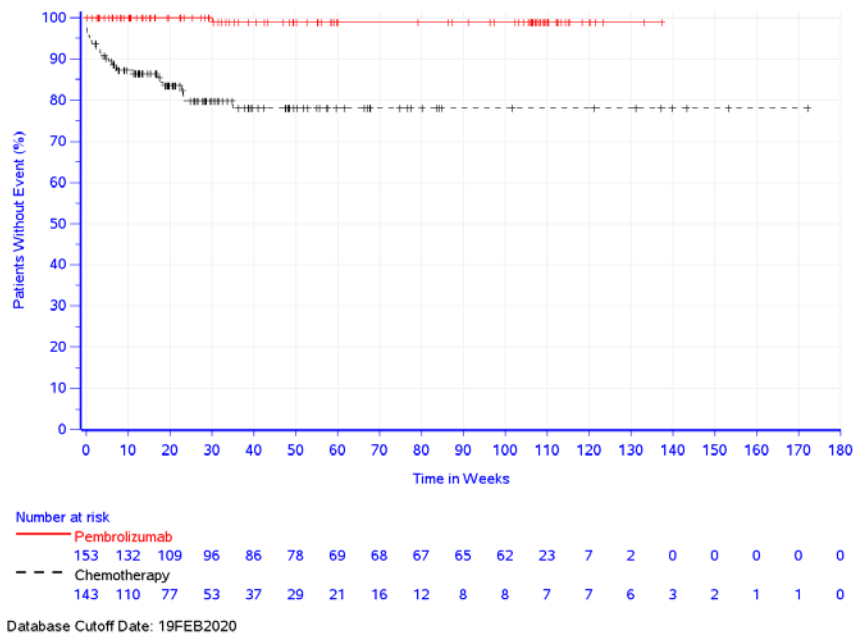


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

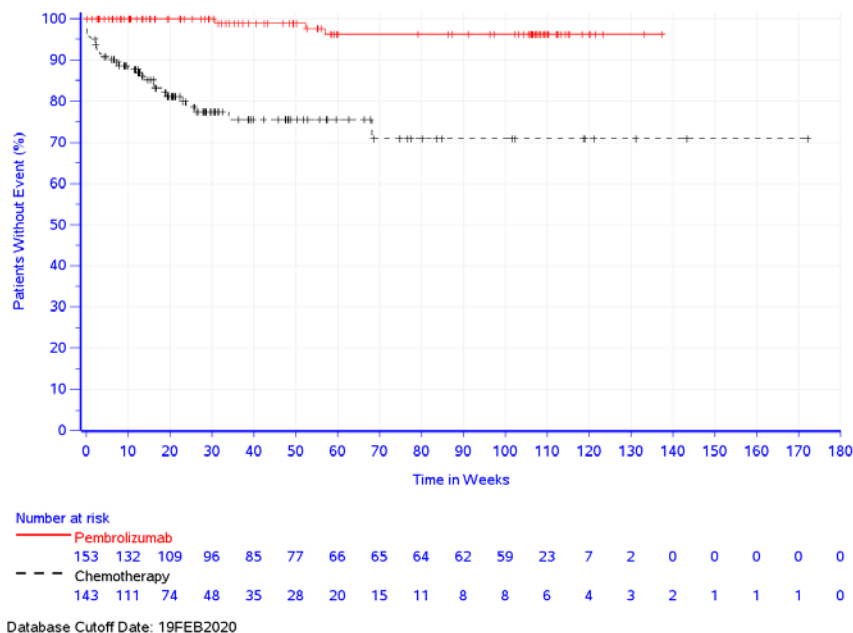


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (SOC „Erkrankungen des Nervensystems“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Tabelle 4-88, Abbildung 4-202) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,86]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = 0,012$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Epistaxis“ (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,02; 0,28]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Tabelle 4-88; Abbildung 4-203).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-88.

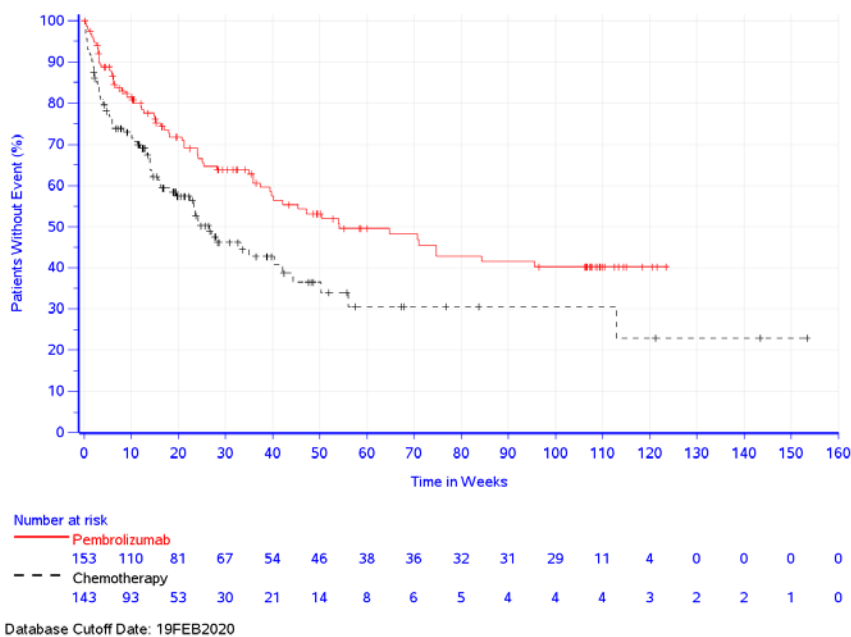


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

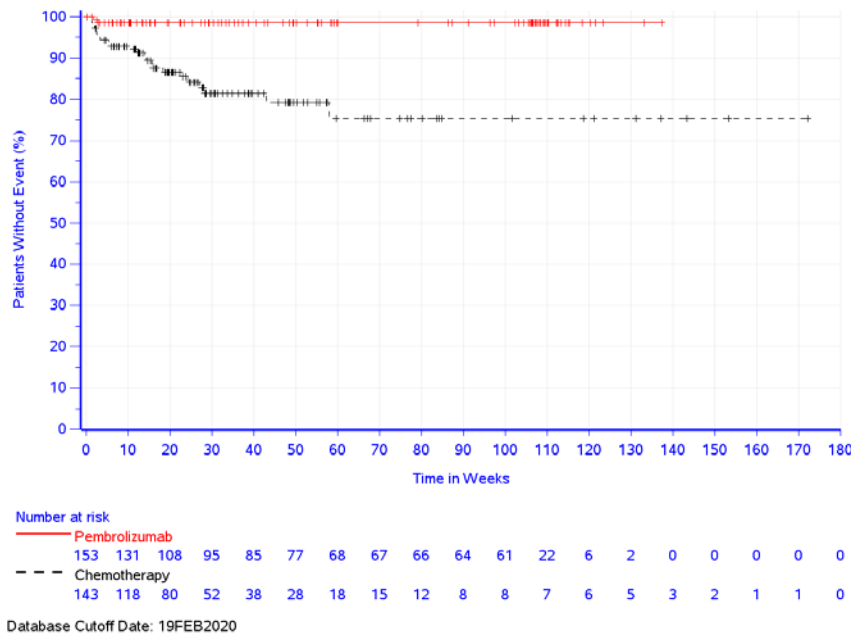


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Epistaxis“ (SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (Tabelle 4-88) zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-88):

- PT „Alopezie“ (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,14; 0,59]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) (Abbildung 4-204).
- PT „Palmar-plantares Erythroderma“ (HR [95 %-KI]: 0,02 [0,00; 0,18]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 4-205).
- PT „Juckreiz“ (HR [95 %-KI]: 2,34 [1,12; 4,89]; $p = 0,023$; $p_{\text{adj}} = 0,049$) (Abbildung 4-206).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-88.

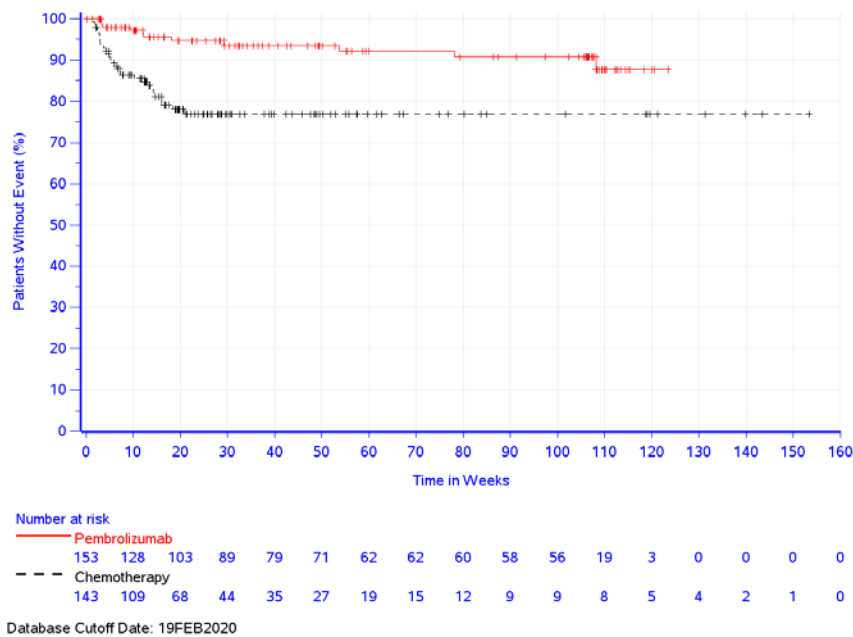


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Alopezie“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

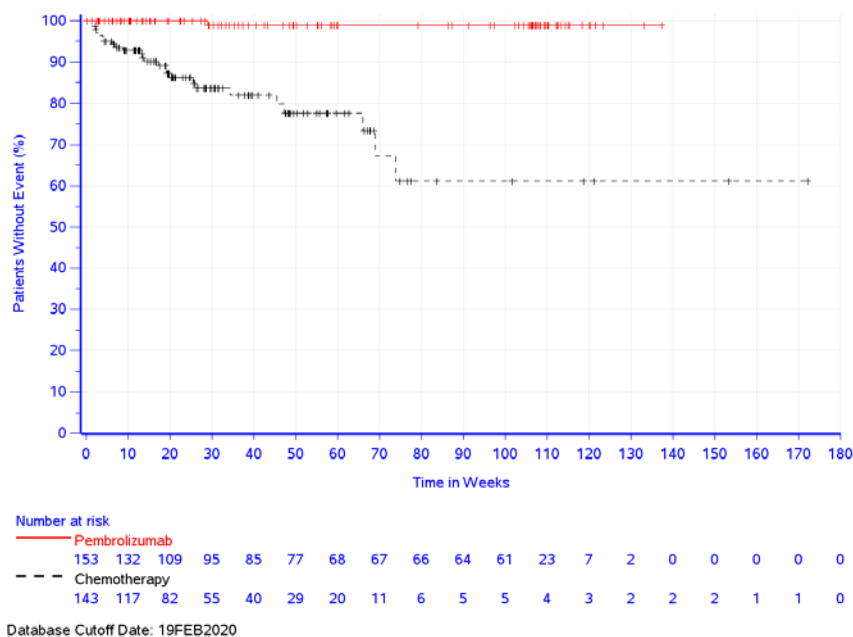


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

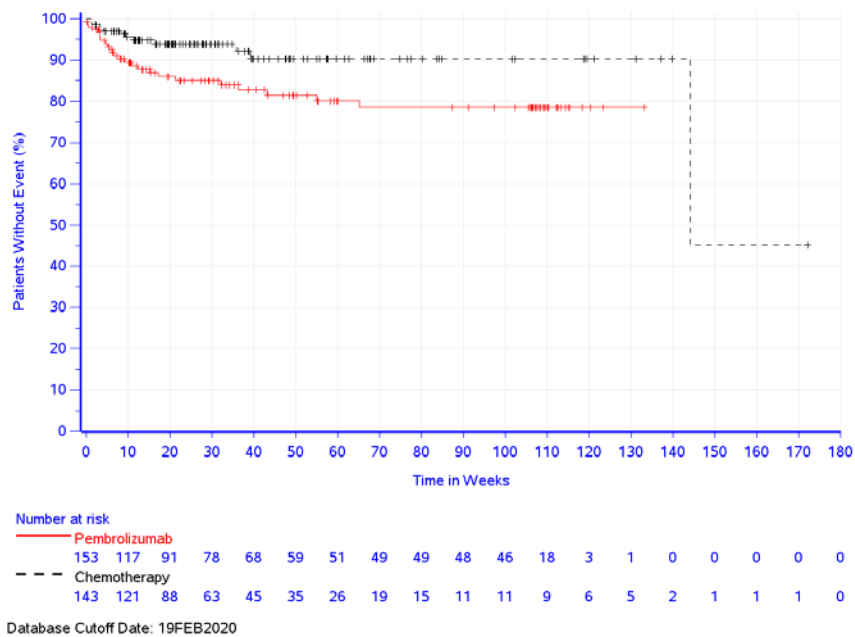


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Juckreiz“ (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	39 (27,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,12; 0,46]	< 0,001	< 0,001
Anaemie	8 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	15 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,18; 1,02]	0,055	0,055
Neutropenie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	22 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	52 (36,4)	Nicht erreicht [41,4; -]	0,40 [0,25; 0,63]	< 0,001	< 0,001
Abdominalschmerz	8 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	8 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,24; 1,80]	0,417	n.s.
Diarrhoe	9 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,17; 0,91]	0,030	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	25 (17,5)	Nicht erreicht [102,1; -]	0,34 [0,17; 0,68]	0,002	0,006
Erschöpfung	6 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,12; 0,86]	0,024	0,031
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	23 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,26; 0,99]	0,046	0,082
Untersuchungen	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	32 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,23; 0,73]	0,003	0,006
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	24 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	24 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,32; 1,11]	0,101	0,146
Hypokaliaemie	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,18 [0,04; 0,85]	0,030	n.s.
Hyponatriaemie	8 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,45; 5,19]	0,489	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	8 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,06 [0,49; 33,35]	0,193	0,217
Erkrankungen des Nervensystems	6 (3,9)	137,3 [137,3; -]	8 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,20; 1,72]	0,327	0,327
Gefäßerkrankungen	12 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,26; 1,15]	0,114	0,146
Hypertonie	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,52; 3,57]	0,521	n.s.

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
d: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab (N ^c =153)		Chemotherapie ^b (N ^c =143)		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) h: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (Adjustierter p-Wert ≥ 0.05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

In der Studie KEYNOTE 177 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 4-89, Abbildung 4-207) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,12; 0,46]; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Neutropenie“ (0,0 % vs. 15,4 %; $p < 0,001$; $p_{adj} < 0,001$) (Tabelle 4-89; Abbildung 4-208).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-89.

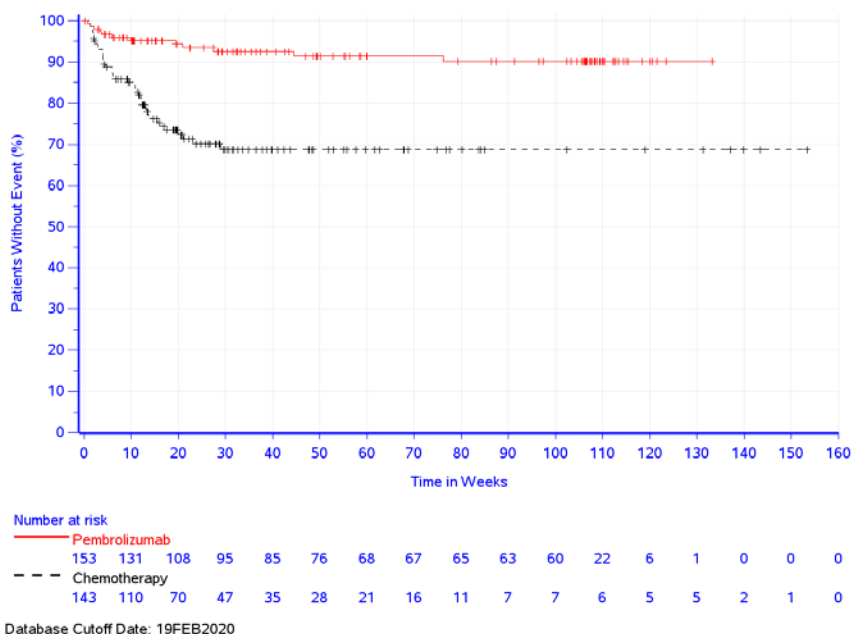


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

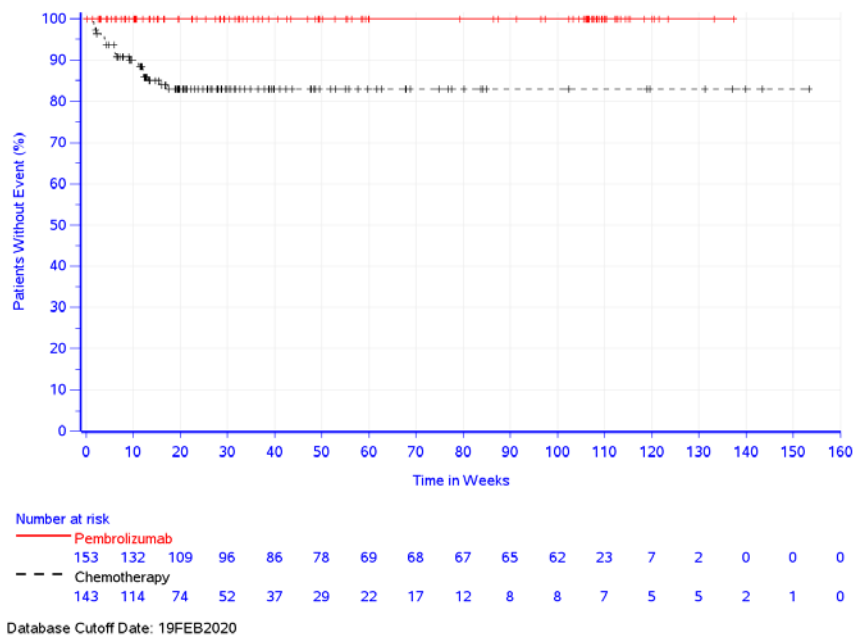


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 4-89, Abbildung 4-209) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,25; 0,63]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Diarrhoe“ (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,17; 0,91]; $p = 0,030$; $p_{\text{adj}} = \text{„n.s.“}$ (Tabelle 4-89; Abbildung 4-210).

Weitere PT, welche in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-89.

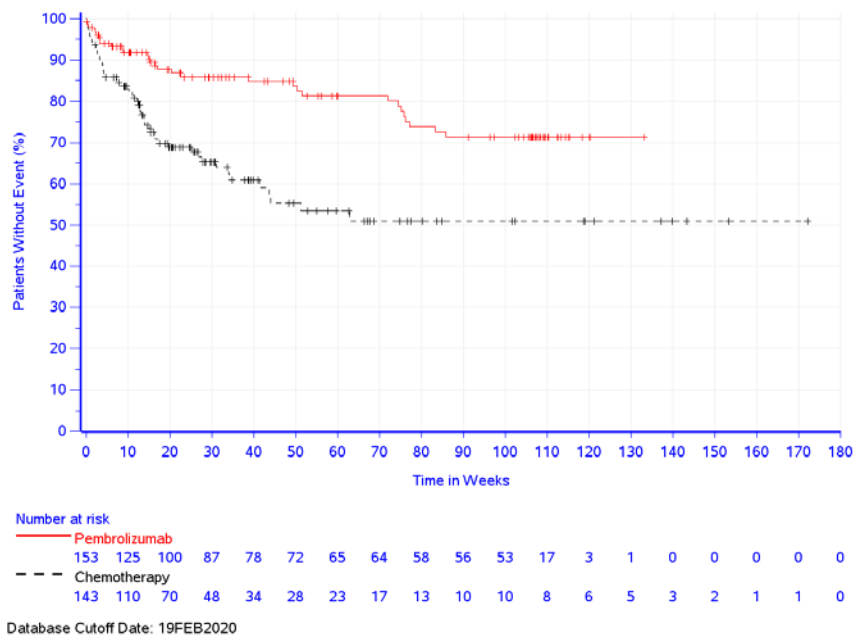


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

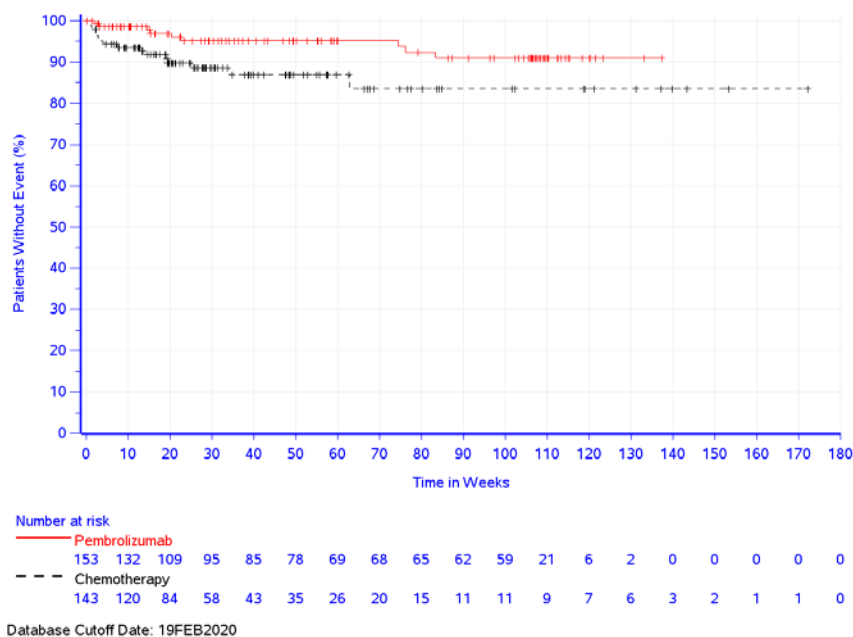


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Diarrhoe“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

am Verabreichungsort“ (Tabelle 4-89, Abbildung 4-211) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,17; 0,68]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Erschöpfung“ (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,12; 0,86]; $p = 0,024$; $p_{\text{adj}} = 0,031$ (Tabelle 4-89; Abbildung 4-212). Es traten keine weiteren PT in dieser SOC gehäuft auf, siehe Tabelle 4-89.

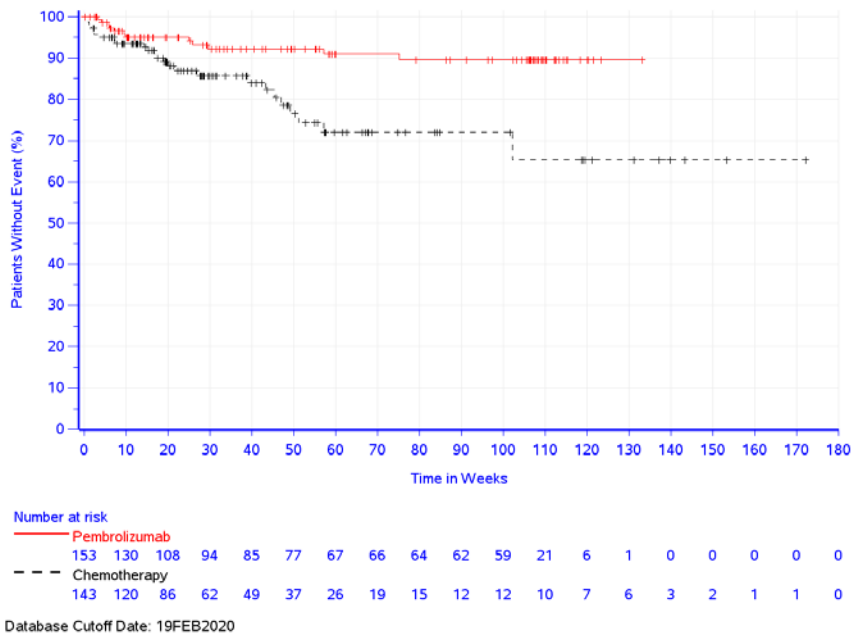


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177



Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Erschöpfung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Tabelle 4-89, Abbildung 4-213) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,26; 0,99]; $p = 0,046$; $p_{\text{adj}} = 0,082$) zugunsten von Pembrolizumab. In dieser SOC trat kein PT gehäuft auf, siehe Tabelle 4-89.

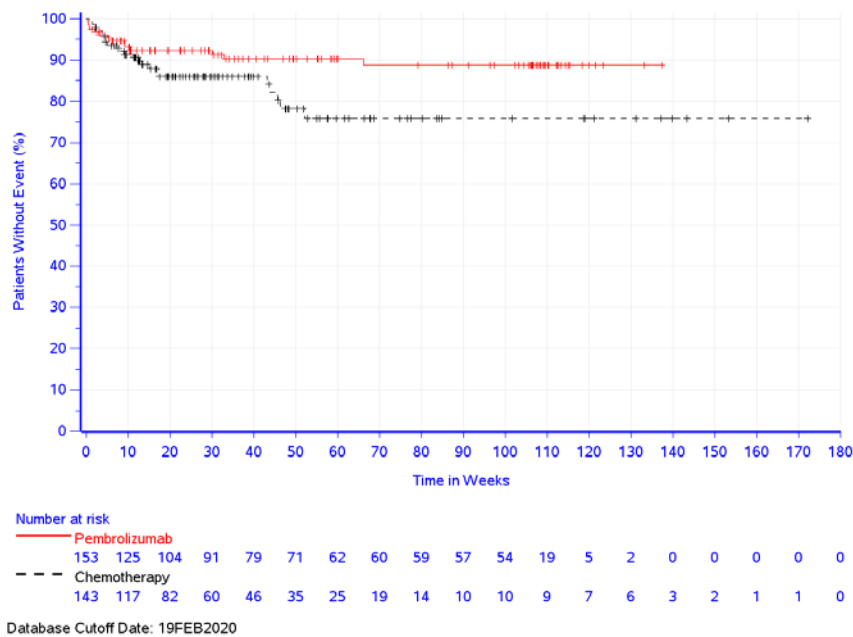


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Untersuchungen“ (Tabelle 4-89, Abbildung 4-214) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,23; 0,73]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (0,0 % vs. 16,8 %; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$ (Tabelle 4-89; Abbildung 4-215). Es traten keine weiteren PT in dieser SOC gehäuft auf, siehe Tabelle 4-89.

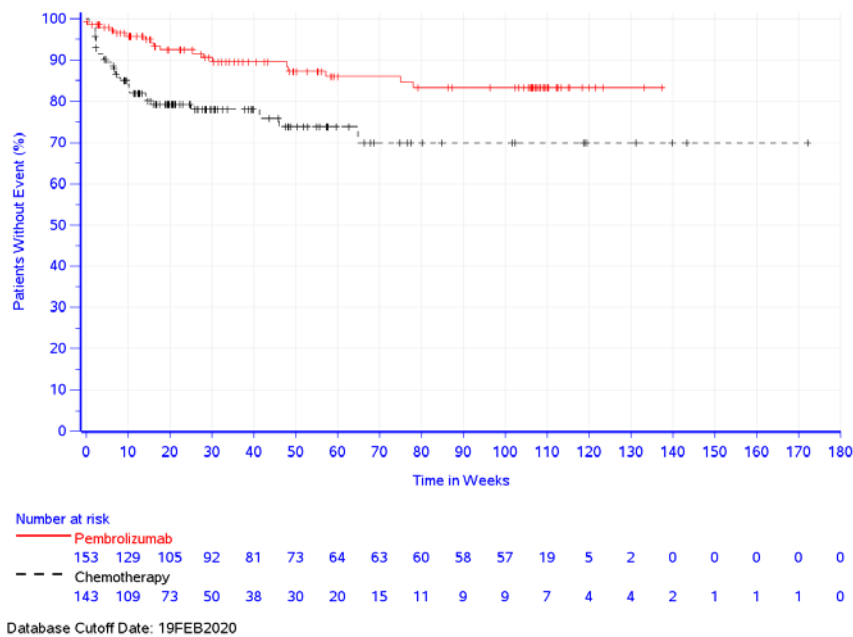


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

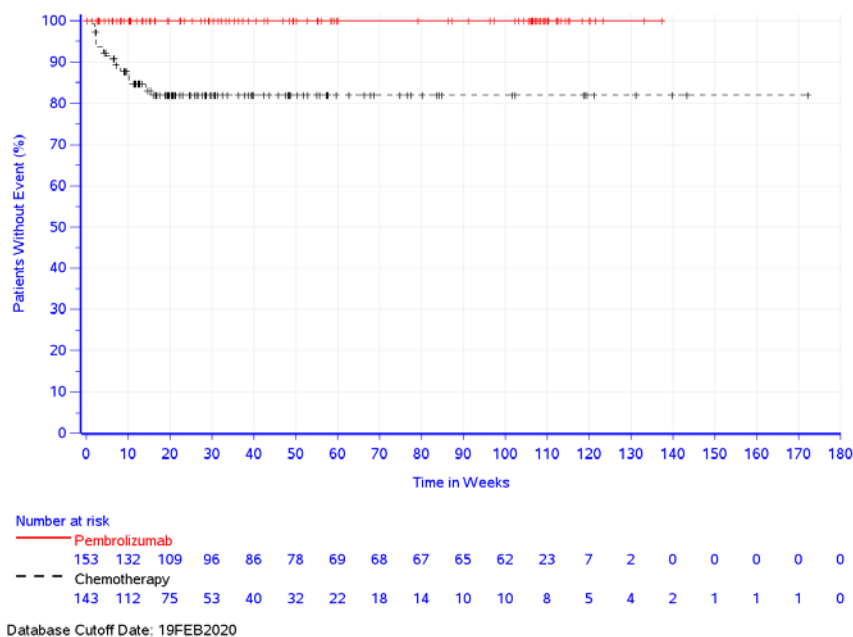


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (SOC „Untersuchungen“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“

(Tabelle 4-89) zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT „Hypokaliaemie“ (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,04; 0,85]; $p = 0,030$; $p_{\text{adj}} = \text{„n.s.“}$) (Tabelle 4-89; Abbildung 4-216):

Weitere PT, welche in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ gehäuft auftraten, siehe Tabelle 4-89.

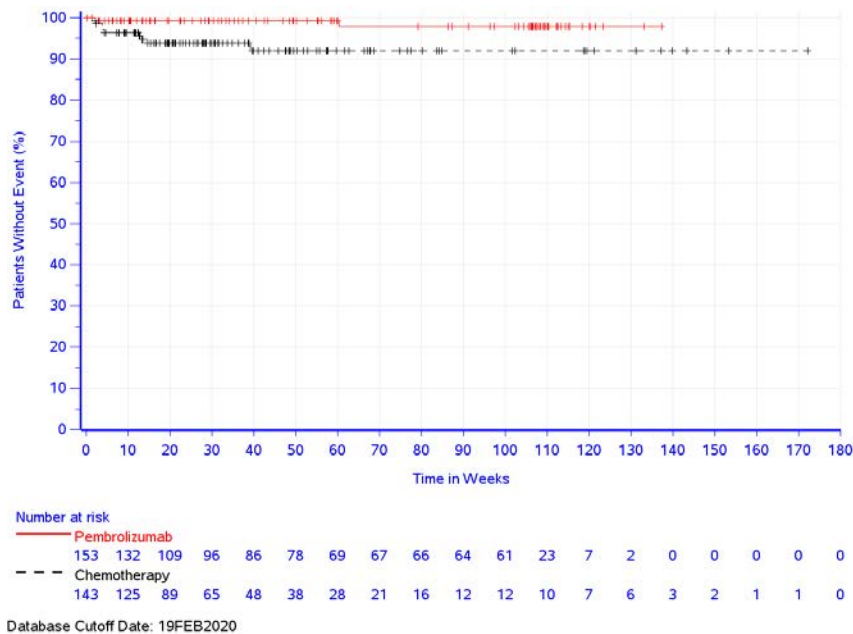


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für den PT „Hypokaliaemie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der Studie KEYNOTE 177

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse by SOC und PT ^c	Pembrolizumab N ^d = 153	Chemotherapie ^b N ^d = 143
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	21 (13,7)	17 (11,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (0,7)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,7)
Herzerkrankungen	0 (0,0)	3 (2,1)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,7)
Herzstillstand	0 (0,0)	1 (0,7)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,7)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (3,3)	4 (2,8)
Autoimmune Kolitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Kolitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (0,7)
Duodenalperforation	1 (0,7)	0 (0,0)
Darmperforation	0 (0,0)	1 (0,7)
Stomatitis	0 (0,0)	1 (0,7)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)	4 (2,8)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,7)
Todesfall	1 (0,7)	0 (0,0)
Erschöpfung	0 (0,0)	1 (0,7)
Oedem peripher	0 (0,0)	1 (0,7)
Fieber	0 (0,0)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (2,6)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Hepatitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Abdominalsepsis	1 (0,7)	0 (0,0)
Untersuchungen	3 (2,0)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (1,3)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,7)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Schlechtes Gedeihen	1 (0,7)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0,0)	2 (1,4)
Krebsschmerzen	0 (0,0)	1 (0,7)
Neubildung des Rektums	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	2 (1,4)
Aphasie	0 (0,0)	1 (0,7)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
Delirium	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,3)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,7)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,7)	1 (0,7)
Pneumonitis	1 (0,7)	0 (0,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,7)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,7)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,7)

Studie: KEYNOTE 177 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse by SOC und PT ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N ^d = 153	Chemotherapie ^b N ^d = 143
Aortendissektion	0 (0,0)	1 (0,7)
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Behandlungsgruppen > 0 % ist d: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 177 zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) kaum Unterschiede. Dies lässt sich auch auf die geringe Anzahl an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis zurückführen (13,7 % vs. 11,9 %) (Tabelle 4-90).

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 177 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.

4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 177	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 4.03). Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert. Desweiteren werden Patienten zu Beginn des Cross-overs (Wechsel vom Kontrollarm zu Pembrolizumab) oder dem Beginn der Second Course Phase (Wiederaufnahme der Behandlung mit Pembrolizumab) oder des Todeszeitpunktes oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts 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 der Liste verwendet. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt vom 19. Februar 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. 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 4-92: 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 177						
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 177 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (87). 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 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Schwerwiegende AEOSI	153	16 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	143	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	12,04 [1,59; 91,28]	0,016
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	153	14 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	143	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,10 [0,88; 10,95]	0,079

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 12,04 [1,59; 91,28]; p = 0,016) zuungunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-93; Abbildung 4-217).

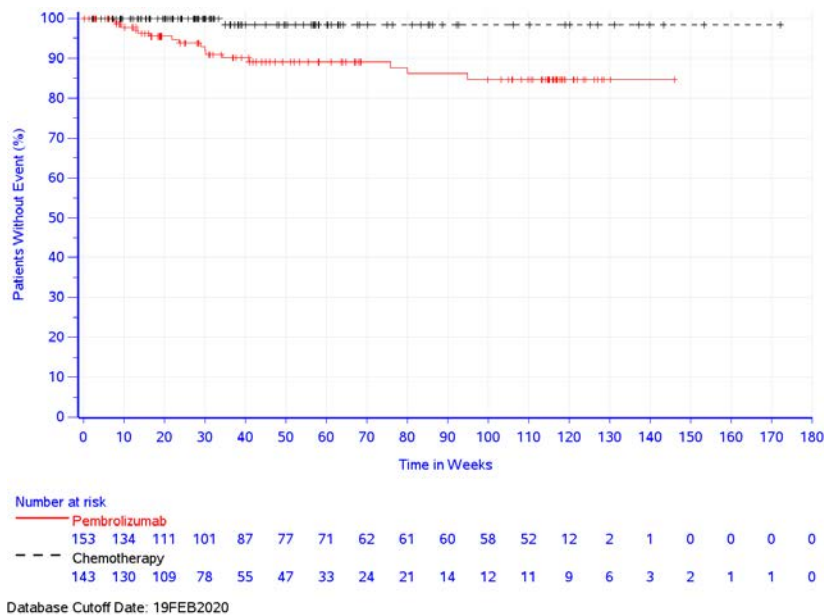


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 177

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 177 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,10 [0,88; 10,95]; $p = 0,079$) von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-93; Abbildung 4-218).



Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 177

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 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.

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

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

Tabelle 4-94: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/Nordamerika vs. Rest der Welt)	Metastasen (Hepatisch oder pulmonal vs. Andere Metastasen)	Diagnose (Rezidiv vs. Neu diagnostiziertes Stadium)	BRAF Mutationsstatus (BRAF/KRAS/NRAS alle Wildtyp vs. BRAF V600E mutiert)	KRAS/NRAS Mutationsstatus (BRAF/KRAS/NRAS alle Wildtyp vs. KRAS oder NRAS mutiert)	Lokalisation des Primärtumors (Rechtsseitig vs. Linksseitig)
KEYNOTE 177									
Mortalität									
Gesamtmortalität	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität									
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nebenwirkungen^a									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^{c,d}	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

- : A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.
- a: Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wird ausschließlich ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet.
- b: 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.
- c: 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.
- d: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind:
 - 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; BRAF: V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms

Für die Studie KEYNOTE 177 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-94 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-94 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür ein Cox-Proportional-Hazard-Modell gewählt.

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

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 484 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-95). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 24 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 30,7% mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen $< 0,1\%$.

Tabelle 4-95: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	484
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0,05$)	27
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0,05$	24
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 27 falsch positiven Interaktionstests^b	30,7 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	< 0,1 %
a: Mortalität: 1 Endpunkt mit 9 Subgruppen kein „n.a. und n.c.“ = 9 Testungen Morbidity: 29 Endpunkte mit jeweils 4 Subgruppen abzüglich 2 „n.a.“ und 5 „n.c.“ = 109 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 11 Endpunkte mit jeweils 4 Subgruppen abzüglich 2 „n.a.“ = 42 Testungen Nebenwirkungen: 88 Endpunkte mit jeweils 4 Subgruppen abzüglich 28 „n.c.“ = 324 Testungen b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation Quelle: eigene Berechnung durch MSD. n.a.: nicht anwendbar ; n.c.: nicht berechnet	

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 4-96 bis Tabelle 4-104 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 4-96 bis Tabelle 4-104) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 177 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 27 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Darmgasentweichungen des EORTC QLQ-CR29 ($p = 0,012$), bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC und PT) für die

SOC „Endokrine Erkrankungen“ ($p = 0,050$), für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) ($p = 0,031$) und für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ($p = 0,010$), bei den nicht-schweren unerwünschten Ereignissen (SOC und PT) für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ ($p = 0,037$), für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) ($p = 0,049$) und für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ($p = 0,002$) und bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grade 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ($p = 0,036$).

- Subgruppe Alter (≤ 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre):

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Blähungen des EORTC QLQ-CR29 ($p = 0,014$) und bei den nicht-schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) ($p = 0,042$).

- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

Positiver Interaktionstest bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CR29 ($p = 0,025$), bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC und PT) für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) ($p = 0,023$), bei den nicht-schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) ($p = 0,003$), für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) ($p = 0,023$) und bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ($p = 0,032$).

- Subgruppe Region (Asien vs. Westeuropa/Nordamerika vs. Rest der Welt)

Positiver Interaktionstest bei der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Trockener Mund ($p = 0,004$) und für die Symptomskala Haarausfall ($p = 0,034$) des EORTC QLQ-CR29, bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperliche Funktion ($p = 0,040$) und für die Funktionsskala Rollenfunktion ($p = 0,016$) des EORTC QLQ-C30, bei den unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC und PT) für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) ($p = 0,035$), für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) ($p = 0,029$), für die SOC „Untersuchungen“ ($p = 0,048$) und für den PT „Hypokaliämie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) ($p = 0,032$) und bei den nicht-schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) ($p = 0,018$), für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen

des Gastrointestinaltrakts“) ($p = 0,035$), für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) ($p = 0,009$) und für die SOC „Untersuchungen“ ($p = 0,035$).

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

Mortalität

Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b								
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG- Leistungsstatu s (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)	Metastasen (Hepatisch oder pulmonal vs. Andere Metastasen)	Diagnose (Rezidiv vs. Neu diagnos- tiziertes Stadium)	BRAF Mutations- status (BRAF/KRAS/ NRAS alle Wildtyp vs. BRAF V600E mutiert)	KRAS/NRAS Mutations- status (BRAF/KRAS/ NRAS alle Wildtyp vs. KRAS oder NRAS mutiert)	Lokalisation des Primärtumors (Rechtsseitig vs. Linksseitig)
Mortalität									
Gesamtüberleben	0,407	0,545	0,558	0,648	0,255	0,802	0,370	0,209	0,965
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020									
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
CRC: Colorectal Carcinoma; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group									

Morbidität

Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod				
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,895	0,298	0,212	0,773
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020				
b: 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				

Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS; Zeit bis zur ersten Verschlechterung)

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung^b				
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)				
Erschöpfung	0,443	0,076	0,054	0,054
Übelkeit und Erbrechen	0,598	0,838	0,767	0,051
Schmerzen	0,842	0,890	0,596	0,604
Atemnot	0,527	0,323	0,475	0,243
Schlaflosigkeit	0,352	0,802	0,240	0,686
Appetitverlust	0,112	0,228	0,425	0,713
Verstopfung	0,402	0,471	0,909	0,056
Diarrhoe	0,268	0,457	0,914	0,159
EORTC QLQ-CR29 Symptomskalen (10 Punkte)				
Häufiger Harndrang	0,873	0,873	0,675	0,995
Blut und Schleim im Stuhl	0,222	0,659	0,522	0,881
Häufiger Stuhlgang	0,247	0,659	0,505	0,067

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

Studie: KEYNOTE 177 ^a Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^b	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Unkontrollierbarer Harndrang	0,334	0,982	0,533	0,912
Schmerzen beim Wasserlassen	0,668	0,582	0,460	0,637
Bauchschmerzen	0,984	0,054	0,208	0,692
Schmerzen im Analbereich	0,394	0,588	0,603	0,328
Blähungen	0,643	0,014^d	0,067	0,963
Trockener Mund	0,184	0,338	0,218	0,004^d
Haarausfall	0,071	0,380	0,161	0,034^d
Geschmacksstörungen	0,240	0,065	0,330	0,403
Darmgasentweichungen	0,012^d	0,614	0,298	0,974
Unkontrollierbarer Stuhl drang	0,238	0,914	0,424	0,892
Wunde Hautstellen	0,418	0,291	0,545	0,509
Peinlichkeitsempfinden	0,089	0,539	0,526	0,132
Probleme bei der Stomapflege	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Sexuelle Beschwerden Mann	n.a.	0,551	0,820	0,819
Sexuelle Beschwerden Frau	n.a.	0,921	n.c.	0,247
EQ-5D				
VAS (7 Punkte)	0,614	0,875	0,937	0,916
VAS (10 Punkte)	0,601	0,525	0,991	0,969
a: Datenschnitt: 19. Februar 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 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 bzw. um mindestens 7 Punkte/10 Punkte für die EQ-5D VAS c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) d: p-Wert der Interaktion < 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Colorectal Cancer 29; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; 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; VAS: Visuelle Analogskala				

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29; Zeit bis zur ersten Verschlechterung)

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^c			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung^b				
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)				
Globaler Gesundheitsstatus	0,721	0,705	0,839	0,514
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)				
Körperliche Funktion	0,439	0,448	0,492	0,040^d
Rollenfunktion	0,233	0,391	0,731	0,016^d
Emotionale Funktion	0,495	0,820	0,500	0,860
Kognitive Funktion	0,144	0,264	0,430	0,131
Soziale Funktion	0,163	0,610	0,917	0,888
EORTC QLQ-CR29 Funktionsskalen (10 Punkte)				
Körperbild	0,089	0,967	0,025^d	0,977
Sorge um die Gesundheit	0,625	0,668	0,210	0,752
Sorge um das Gewicht	0,237	0,061	0,346	0,260
Sexuelles Interesse Mann	n.a.	0,621	0,662	0,368
Sexuelles Interesse Frau	n.a.	0,423	0,752	0,978

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020

b: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte

c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

d: p-Wert der Interaktion < 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; EORTC QLQ-CR29: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Colorectal Cancer 29; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); QoL: Quality of Life

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten				
Unerwünschte Ereignisse	0,882	0,676	0,484	0,439
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,804	0,507	0,284	0,533
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	0,848	0,838	0,595	0,414
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,631	0,706	0,178	0,051
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,902	0,798	0,129	0,070
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: 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				

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

Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,154	0,877	0,235	0,324
Neutropenie	0,057	0,102	0,706	0,829
Endokrine Erkrankungen	0,050^d	0,471	0,313	0,728
Hypothyreose	0,059	0,422	0,410	0,644
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,082	0,633	0,184	0,070
Verstopfung	0,421	0,431	0,989	0,035^d
Diarrhoe	0,826	0,373	0,894	0,783
Dyspepsie	0,739	0,066	0,750	0,399
Haemorrhoiden	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Uebelkeit	0,031^d	0,997	0,440	0,029^d
Stomatitis	0,265	0,594	0,799	0,102
Erbrechen	0,788	0,161	0,458	0,184
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,272	0,365	0,654	0,121
Asthenie	0,429	0,561	0,495	0,827
Erschöpfung	0,193	0,505	0,380	0,155
Schleimhautentzündung	0,850	0,470	0,171	0,812
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,106	0,840	0,310	0,144
Untersuchungen	0,346	0,146	0,130	0,048^d
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,277	0,630	0,158	0,954
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,060	0,154	0,783	0,194

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

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Thrombozytenzahl vermindert	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gewicht erniedrigt	0,717	0,655	0,858	0,851
Leukozytenzahl erniedrigt	0,156	0,282	0,236	0,307
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,564	0,779	0,404	0,704
Appetit vermindert	0,220	0,912	0,152	0,300
Hypokaliaemie	0,726	0,352	0,344	0,032^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Arthralgie	0,258	0,358	0,023^d	0,095
Erkrankungen des Nervensystems	0,010^d	0,869	0,159	0,098
Dysgeusie	n.c.	0,588	0,325	0,729
Periphere Neuropathie	0,335	0,633	0,217	0,762
Periphere sensorische Neuropathie	0,744	0,175	0,604	0,892
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Proteinurie	n.c.	0,680	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,223	0,818	0,087	0,962
Epistaxis	0,089	0,312	0,157	0,597
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alopezie	0,411	0,936	0,727	0,074
Palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	0,302	0,489	0,355	0,187
Juckreiz	0,233	0,794	0,924	0,696
Gefäßerkrankungen	0,429	0,590	0,529	0,666
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020				
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)				
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Gesamtpopulation vorliegt				

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

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
d: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Gesamtpopulation				

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-102: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.c.	n.c.	n.c.	0,676
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,576	0,946	0,646	0,398
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 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 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				

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

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

Tabelle 4-103: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT)^c				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,169	0,781	0,839	0,787
Neutropenie	0,051	0,042^d	0,544	0,789
Endokrine Erkrankungen	0,037^d	0,405	0,311	0,727
Hypothyreose	0,059	0,422	0,410	0,644
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,167	0,366	0,313	0,018^d
Verstopfung	0,421	0,431	0,989	0,035^d
Diarrhoe	0,998	0,551	0,768	0,765
Dyspepsie	0,739	0,066	0,750	0,399
Haemorrhoiden	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Uebelkeit	0,049^d	0,866	0,597	0,009^d
Stomatitis	0,219	0,564	0,990	0,091
Erbrechen	0,871	0,153	0,330	0,235
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,295	0,268	0,923	0,186
Erschöpfung	0,165	0,448	0,523	0,067
Schleimhautentzündung	0,766	0,502	0,123	0,795
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,147	0,895	0,365	0,152
Untersuchungen	0,351	0,081	0,543	0,035^d
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,362	0,126	0,003^d	0,276
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,152	0,277	0,954	n.c.
Gewicht erniedrigt	0,938	0,530	0,475	0,311
Leukozytenzahl erniedrigt	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,365	0,751	0,411	0,193

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

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Appetit vermindert	0,264	0,792	0,120	0,304
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Arthralgie	0,258	0,358	0,023^d	0,095
Erkrankungen des Nervensystems	0,002^d	0,836	0,213	0,193
Dysgeusie	n.c.	0,588	0,325	0,729
Periphere Neuropathie	0,354	0,624	0,229	0,751
Periphere sensorische Neuropathie	0,666	0,158	0,691	0,835
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,306	0,970	0,094	0,910
Epistaxis	0,089	0,312	0,157	0,597
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alopezie	0,411	0,936	0,727	0,074
Palmar-plantares Erythrodermiesyndrom	0,291	0,489	0,359	0,190
Juckreiz	0,107	0,906	0,752	0,582
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Gesamtpopulation vorliegt d: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Gesamtpopulation				

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-104: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 177 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 177 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (≤70 vs. >70)	ECOG- Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Westeuropa/ Nordamerika vs. Rest der Welt)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^c				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,036^d	0,910	0,032^d	0,581
Neutropenie	0,998	0,998	0,998	> 0,999
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,501	0,759	0,609	0,227
Diarrhoe	0,470	0,647	0,657	0,492
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,616	0,943	0,272	0,278
Erschöpfung	0,876	0,822	0,156	0,270
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,243	0,297	0,384	0,465
Untersuchungen	0,917	0,749	0,154	0,842
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,997	0,997	0,997	> 0,999
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypokaliaemie	n.c.	n.c.	n.c.	0,850
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 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 d: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; n.p.: not performed (nicht durchgeführt). Kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Gesamtpopulation				

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****EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Blähungen**

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Blähungen des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a		Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h	
EORTC QLQ-CR29 Blähungen	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten	Patienten mit Ereignis ^d	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten	Hazard Ratio ^f	p-Wert ^{f,g}		
		n (%)	[95 %-KI]	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]			
Alter									
≤70	96	29 (30,2)	Nicht erreicht [-; -]	96	39 (40,6)	9,2 [4,4; -]	0,64 [0,40; 1,05]	0,076	0,014
>70	43	17 (39,5)	10,3 [2,1; -]	36	7 (19,4)	Nicht erreicht [6,5; -]	2,08 [0,86; 5,04]	0,104	

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline
d: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Blähungen des EORTC QLQ-CR29 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ ergibt sich weder in der Subgruppe Alter ≤ 70 Jahre noch in der Subgruppe Alter > 70 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-105).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Trockener Mund

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Trockener Mund des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a		Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktion stest ^h	
EORTC QLQ-CR29 Trockener Mund	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] p-Wert ^{f,g}		
Region									
Asien	22	14 (63,6)	2,1 [0,7; -]	25	12 (48,0)	5,5 [2,3; -]	1,82 [0,83; 3,98]	0,133	0,004
Westeuropa/Nordamerika	96	40 (41,7)	8,5 [5,8; -]	96	60 (62,5)	1,6 [1,4; 3,0]	0,40 [0,26; 0,60]	< 0,001	
Rest der Welt	21	12 (57,1)	2,1 [0,8; -]	11	6 (54,5)	2,9 [0,9; 11,3]	1,01 [0,35; 2,89]	0,981	
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020									
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab									
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline									
d: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte									
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall									

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Trockener Mund des EORTC QLQ-CR29 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,004$ ergibt sich in der Subgruppe Westeuropa/Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,26; 0,60]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Asien und der Subgruppe Region Rest der Welt ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-106).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Haarausfall

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a		Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktion stest ^h
EORTC QLQ-CR29 Haarausfall	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] p-Wert ^{f,g}	
Region								
Asien	22	2 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	25	20 (80,0)	1,9 [1,4; 2,3]	0,06 [0,01; 0,28]	0,034
Westeuropa/Nordamerika	96	25 (26,0)	Nicht erreicht [-; -]	96	62 (64,6)	2,5 [1,7; 3,5]	0,26 [0,16; 0,42]	
Rest der Welt	21	5 (23,8)	Nicht erreicht [10,6; -]	11	4 (36,4)	8,0 [0,5; -]	0,50 [0,13; 1,89]	
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020								
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab								
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline								
d: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte								
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate								
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)								
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)								
EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall								

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-CR29 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ ergibt sich in der Subgruppe Region Asien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,28]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika liegt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,16; 0,42]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab vor. In der Subgruppe Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-107).

EORTC QLQ-CR29: Symptomskala Darmgasentweichungen

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Darmgasentweichungen des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a		Pembrolizumab		Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h
EORTC QLQ-CR29 Darmgasentweichungen	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	
Geschlecht									
Weiblich	74	24 (32,4)	Nicht erreicht [6,1; -]	64	32 (50,0)	5,3 [1,7; 8,7]	0,49 [0,28; 0,83]	0,008	0,012
Männlich	65	32 (49,2)	8,3 [2,8; -]	68	25 (36,8)	Nicht erreicht [3,3; -]	1,27 [0,75; 2,15]	0,371	

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline
d: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Symptomskala Darmgasentweichungen des EORTC QLQ-CR29 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,012$ ergibt sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,28; 0,83]; $p = 0,008$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-108).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Hauptanalyse****EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche 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 Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a		Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktion stest ^h
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] p-Wert ^{f,g}	
Region								
Asien	22	13 (59,1)	2,1 [0,7; -]	25	16 (64,0)	3,2 [2,0; -]	1,12 [0,54; 2,33]	0,768
Westeuropa/Nordamerika	97	27 (27,8)	Nicht erreicht [10,3; -]	95	54 (56,8)	3,6 [1,6; 5,1]	0,35 [0,22; 0,55]	< 0,001
Rest der Welt	22	11 (50,0)	4,2 [1,4; -]	11	5 (45,5)	1,7 [0,5; -]	0,73 [0,25; 2,12]	0,565

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline
d: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; 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 Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,040$ ergibt sich in der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,22; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Asien und in der Subgruppe Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-109).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a		Pembrolizumab		Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	
		Region							
Asien	22	16 (72,7)	2,2 [0,7; 8,3]	25	20 (80,0)	2,1 [1,5; 4,4]	0,76 [0,39; 1,49]	0,427	0,016
	97	43 (44,3)	8,4 [3,2; -]	95	64 (67,4)	1,6 [1,4; 2,7]	0,41 [0,28; 0,62]	< 0,001	
	Westeuropa/Nordamerika	22	13 (59,1)	2,8 [0,8; -]	11	3 (27,3)	Nicht erreicht [1,3; -]	2,16 [0,61; 7,58]	
Rest der Welt									

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020

b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab

c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline

d: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; KI: Konfidenzintervall

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,016$ ergibt sich in der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,28; 0,62]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Asien und in der Subgruppe Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-110).

EORTC QLQ-CR29: Funktionsskala Körperbild

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CR29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a		Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^h	
EORTC QLQ-CR29 Körperbild	N ^c	Patienten mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}		
ECOG-Leistungsstatus									
0	68	42 (61,8)	4,2 [2,0; 6,5]	70	38 (54,3)	3,4 [2,1; 8,3]	0,94 [0,61; 1,47]	0,798	0,025
1	71	30 (42,3)	8,5 [2,1; -]	62	40 (64,5)	1,6 [0,7; 3,2]	0,48 [0,30; 0,78]	0,003	

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population; Patienten mit Wert zu Baseline
d: Die erste Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: 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; EORTC QLQ-CR29: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29; KI: Konfidenzintervall

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die Funktionsskala Körperbild des EORTC QLQ-CR29 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,025$ ergibt sich in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,30; 0,78]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-111).

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

Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die SOC „Endokrine Erkrankungen“, „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g	
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}		
SOC: Endokrine Erkrankungen										
Geschlecht										
Weiblich	82	15 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	68	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,050	
Männlich	71	13 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,72 [1,05; 13,19]	0,042		
SOC: Untersuchungen										
Region										
Asien	22	9 (40,9)	Nicht erreicht [15,0; -]	25	18 (72,0)	8,1 [2,3; 16,0]	0,32 [0,13; 0,75]	0,009	0,048	
Westeuropa/Nordamerika	109	33 (30,3)	Nicht erreicht [71,1; -]	105	47 (44,8)	37,9 [18,1; -]	0,50 [0,32; 0,79]	0,003		
Rest der Welt	22	12 (54,5)	30,1 [6,0; -]	13	4 (30,8)	Nicht erreicht [4,1; -]	1,58 [0,51; 4,94]	0,429		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems										
Geschlecht										
Weiblich	82	23 (28,0)	114,9 [43,9; -]	68	54 (79,4)	5,1 [2,4; 8,6]	0,14 [0,08; 0,23]	< 0,001	0,010	
Männlich	71	28 (39,4)	Nicht erreicht [43,4; -]	75	47 (62,7)	8,1 [4,4; 18,0]	0,44 [0,27; 0,70]	< 0,001		

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020

b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab

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

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

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

g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ in der Subgruppe nach Geschlecht,
- für die SOC „Untersuchungen“ eine Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region
- für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe nach Geschlecht.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,050$ ergibt sich für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (18,3 % vs. 0,0 %; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 3,72 [1,05; 13,19]; $p = 0,042$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-112).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,048$ ergibt sich für die SOC „Untersuchungen“ in der Subgruppe Region Asien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,13; 0,75]; $p = 0,009$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,32; 0,79]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-112).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,010$ ergibt sich für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,08; 0,23]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,27; 0,70]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-112).

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die PT „Verstopfung“ und „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), den PT „Hypokaliaemie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) und den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g	
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Verstopfung										
Region										
Asien	22	2 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	25	8 (32,0)	Nicht erreicht [43,3; -]	0,28 [0,06; 1,32]	0,109	0,035	
Westeuropa/Nordamerika	109	17 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	105	36 (34,3)	88,3 [43,7; -]	0,30 [0,17; 0,55]	< 0,001		
Rest der Welt	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [31,3; -]	13	1 (7,7)	Nicht erreicht [13,3; -]	3,25 [0,39; 26,91]	0,274		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit										
Geschlecht										
Weiblich	82	32 (39,0)	Nicht erreicht [43,0; -]	68	40 (58,8)	12,4 [2,6; 37,7]	0,47 [0,29; 0,75]	0,002	0,031	
Männlich	71	15 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	75	45 (60,0)	11,4 [4,3; 31,0]	0,21 [0,11; 0,38]	< 0,001		
Region										
Asien	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [8,4; -]	25	15 (60,0)	8,0 [1,0; 131,0]	0,46 [0,19; 1,16]	0,099	0,029	
Westeuropa/Nordamerika	109	31 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	105	67 (63,8)	7,6 [2,6; 16,3]	0,27 [0,17; 0,41]	< 0,001		
Rest der Welt	22	9 (40,9)	67,3 [27,3; -]	13	3 (23,1)	Nicht erreicht [31,0; -]	1,17 [0,31; 4,46]	0,816		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypokalaemie										
Region										
Asien	22	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	25	3 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,105	0,032	
Westeuropa/Nordamerika	109	10 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	105	21 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,18; 0,82]	0,014		
Rest der Welt	22	3 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	13	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,176		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Arthralgie										
ECOG-Leistungsstatus										
0	75	19 (25,3)	Nicht erreicht [103,3; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	8,49 [1,96; 36,71]	0,004	0,023	
1	78	9 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	64	5 (7,8)	Nicht erreicht [79,1; -]	1,17 [0,39; 3,54]	0,784		
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020										
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab										
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population										

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI] p-Wert ^{e,f}

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: 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; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in der Subgruppe nach Region
- für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in den Subgruppen nach Geschlecht und Region
- für den PT „Hypokaliaemie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) in der Subgruppe nach Region
- für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,035$ ergibt sich für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,17; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In den Subgruppen Region Asien und Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-113).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,29; 0,75]; $p = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,11; 0,38]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-113).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$ ergibt sich für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,17; 0,41]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In den Subgruppen Region Asien und Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-113).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ ergibt sich für den PT „Hypokaliaemie“ (SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) in der Subgruppe Region

Westeuropa/Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,18; 0,82]; $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab. In den Subgruppen Region Asien und Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-113).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$ ergibt sich für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,49 [1,96; 36,71]; $p = 0,004$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-113).

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für die SOC „Endokrine Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g	
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}		
SOC: Endokrine Erkrankungen										
Geschlecht										
Weiblich	82	15 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	68	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,037	
Männlich	71	11 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,02 [0,83; 10,97]	0,093		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
Region										
Asien	22	19 (86,4)	4,9 [2,7; 11,1]	25	24 (96,0)	1,0 [0,6; 5,0]	0,48 [0,25; 0,91]	0,024	0,018	
Westeuropa/Nordamerika	109	78 (71,6)	15,1 [6,3; 23,9]	105	97 (92,4)	1,0 [0,6; 2,1]	0,33 [0,24; 0,45]	< 0,001		
Rest der Welt	22	19 (86,4)	3,1 [0,7; 17,7]	13	9 (69,2)	5,0 [0,3; 17,6]	0,85 [0,37; 1,95]	0,700		
SOC: Untersuchungen										
Region										
Asien	22	6 (27,3)	Nicht erreicht [32,0; -]	25	15 (60,0)	23,9 [4,1; 104,4]	0,25 [0,09; 0,69]	0,007	0,035	
Westeuropa/Nordamerika	109	31 (28,4)	Nicht erreicht [73,3; -]	105	40 (38,1)	Nicht erreicht [29,9; -]	0,53 [0,33; 0,85]	0,009		
Rest der Welt	22	11 (50,0)	39,1 [6,0; -]	13	3 (23,1)	Nicht erreicht [4,1; -]	1,91 [0,53; 6,89]	0,324		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems										
Geschlecht										
Weiblich	82	19 (23,2)	Nicht erreicht [63,6; -]	68	54 (79,4)	5,3 [3,0; 8,9]	0,12 [0,07; 0,21]	< 0,001	0,002	
Männlich	71	28 (39,4)	Nicht erreicht [43,4; -]	75	45 (60,0)	9,1 [4,4; 19,0]	0,47 [0,29; 0,75]	0,002		
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020										
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab										
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population										
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode										
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)										
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)										
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)										
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); SOC: Systemorganklasse										

Für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ in der Subgruppe nach Geschlecht
- für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Subgruppe nach Region
- für die SOC „Untersuchungen“ in der Subgruppe nach Region
- für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe nach Geschlecht.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,037$ ergibt sich für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (18,3 % vs. 0,0 %; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-114).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,018$ ergibt sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Subgruppe Region Asien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,25; 0,91]; $p = 0,024$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,24; 0,45]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-114).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,035$ ergibt sich für die SOC „Untersuchungen“ in der Subgruppe Region Asien ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,09; 0,69]; $p = 0,007$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,33; 0,85]; $p = 0,009$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-114).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,002$ ergibt sich für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,07; 0,21]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,29; 0,75]; $p = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-114).

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“), den PT „Verstopfung“ und „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) und den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Neutropenie									
Alter									
≤70	105	3 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	103	8 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,25 [0,06; 1,00]	0,049	0,042
>70	48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	40	7 (17,5)	Nicht erreicht [42,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Verstopfung									
Region									
Asien	22	2 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	25	8 (32,0)	Nicht erreicht [43,3; -]	0,28 [0,06; 1,32]	0,109	0,035
Westeuropa/Nordamerika	109	17 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	105	36 (34,3)	88,3 [43,7; -]	0,30 [0,17; 0,55]	< 0,001	
Rest der Welt	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [31,3; -]	13	1 (7,7)	Nicht erreicht [13,3; -]	3,25 [0,39; 26,91]	0,274	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit									
Geschlecht									
Weiblich	82	30 (36,6)	Nicht erreicht [43,0; -]	68	38 (55,9)	16,3 [2,6; 131,0]	0,47 [0,29; 0,76]	0,002	0,049
Männlich	71	15 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	75	43 (57,3)	12,6 [5,0; 49,7]	0,22 [0,12; 0,41]	< 0,001	
Region									
Asien	22	7 (31,8)	Nicht erreicht [8,4; -]	25	15 (60,0)	8,0 [1,0; 131,0]	0,46 [0,19; 1,16]	0,099	0,009
Westeuropa/Nordamerika	109	29 (26,6)	Nicht erreicht [-; -]	105	64 (61,0)	8,3 [2,6; 18,9]	0,26 [0,17; 0,41]	< 0,001	
Rest der Welt	22	9 (40,9)	67,3 [27,3; -]	13	2 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,41; 9,15]	0,399	
SOC: Untersuchungen, PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht									
ECOG-Leistungsstatus									
0	75	12 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,003
1	78	6 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	64	4 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,26; 3,36]	0,911	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Arthralgie									
ECOG-Leistungsstatus									
0	75	19 (25,3)	Nicht erreicht [103,3; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	8,49 [1,96; 36,71]	0,004	0,023

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2)	Patienten mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
1	78 9 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]		64 5 (7,8)	Nicht erreicht [79,1; -]		1,17 [0,39; 3,54]	0,784	

a: Datenschnitt: 19. Februar 2020
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: 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; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen beobachten:

- für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) in der Subgruppe nach Alter
- für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in der Subgruppe nach Region
- für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in der Subgruppe nach Geschlecht und Region
- für den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus
- für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“) in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ ergibt sich für den PT „Neutropenie“ (SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) in der Subgruppe Alter ≤ 70 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,06; 1,00]; $p = 0,049$) zugunsten von Pembrolizumab. In den Subgruppe Alter > 70 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (0,0 % vs. 17,5 %; $p = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-115).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,035$ ergibt sich für den PT „Verstopfung“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,17; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In den Subgruppen Region Asien und Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-115).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ ergibt sich für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein

statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,29; 0,76]; $p = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,12; 0,41]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-115).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,009$ ergibt sich für den PT „Übelkeit“ (SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) in der Subgruppe Region Westeuropa/Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,17; 0,41]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In den Subgruppen Region Asien und Region Rest der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-115).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,003$ ergibt sich für den PT „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (SOC „Untersuchungen“) in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (16,0 % vs. 0,0 %; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-115).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$ ergibt sich für den PT „Arthralgie“ (SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“) in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 8,49 [1,96; 36,71]; $p = 0,004$) zuungunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-115).

Tabelle 4-116: 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 177 ^a	Pembrolizumab			Chemotherapie ^b			Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Geschlecht									
Weiblich	82	10 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	68	18 (26,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,18; 0,85]	0,018	0,036
Männlich	71	2 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	75	21 (28,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,08 [0,02; 0,36]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	25 (31,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,10 [0,03; 0,35]	< 0,001	0,032
1	78	9 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	64	14 (21,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,19; 1,04]	0,061	
a: Datenschnitt: 19. Februar 2020									
b: Chemotherapie: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab									
c: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated Population									
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									

Studie: KEYNOTE 177 ^a	Pembrolizumab		Chemotherapie ^b		Pembrolizumab vs. Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Patienten mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) g: 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; SOC: Systemorganklasse							

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ lassen sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen nach Geschlecht und ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,036$ ergibt sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,18; 0,85]; $p = 0,018$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,02; 0,36]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-116).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ ergibt sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,03; 0,35]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. In der Subgruppe ECOG-Leistungsstatus von 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-116).

Fazit zu den Subgruppenanalysen

Insgesamt ist festzuhalten, dass für den primären Endpunkt Gesamtüberleben keine positiven Interaktionstests vorliegen und damit keine Effektmodifikation erkennbar ist. In den Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen vereinzelt positive Interaktionstests vor, die jedoch bei genauerer Betrachtung nur quantitativer Natur sind. In der Gesamtschau 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 daher nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Da sich keine entgegengesetzte Effekte innerhalb der Subgruppen über die verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinweg zeigen, können die gesamten Ergebnisse der gesamten Studienpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

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 177

Publikation

Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020;383(23):2207-18 (116).

Studienbericht

A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177) (121).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT02563002 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177) (117). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563002>.

EU Clinical Trials Register

2015-002024-89 - A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177) (118). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002024-89/DE>.

ICTRP Search Portal

NCT02563002 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177) (119). Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002>.

EUCTR2015-002024-89-FI - Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer (120). Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI>.

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 4-117: 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 4-118: 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 4-119: 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 4-120: 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 4-121: 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 4-122: 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 4-123: 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 4-124: 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 4-125: 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.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie, wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE 177 vorgenommen.

Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie. Neben dem Progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben als primäre Endpunkte der Studie, stehen auch weitere Endpunkte wie die Krankheitssymptomatik, 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).

In der vorliegenden Nutzenbewertung beruht die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie beim metastasierenden Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie auf der Gesamtpopulation der

Zulassungsstudie KEYNOTE 177. Dieses Vorgehen ist als methodisch sachgerecht anzusehen, denn:

- Die Zulassung wurde für alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 177 erteilt.
- In dieser Multikomparatorstudie wurde Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber der vom G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 bestimmten zVT FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie geprüft.

Die zVT gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch 2020-B-095 stellt den etablierten, langjährigen Standard für alle Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR dar. Das Multikomparatordesign der Studie KEYNOTE 177 entspricht dem Versorgungsalltag in besonderer Weise:

- Patienten in der Erstlinientherapie der metastasierenden Erkrankung werden mit der möglichst intensivsten Therapie behandelt, da aufgrund der Erstliniensituation regelhaft angestrebt wird, das maximale therapeutische Potenzial der verfügbaren antineoplastischen Therapien auszuschöpfen.
- Die Leitlinien empfehlen, dass allen Patienten eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten werden soll.
- Studien im adjuvanten Bereich (Stadium II) haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit 5-FU bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität nicht wirksam ist.

Die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie stellt eine relevante, neue Therapiechance für alle Patienten im Anwendungsgebiet dar. Bisher konnte für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Substanz eine Überlegenheit gegenüber diesem Standard FOLFOX oder FOLFIRI +/- Bevacizumab oder Cetuximab zeigen.

Zusammenfassend erscheint eine formale Abgrenzung einerseits für Patienten, die für eine intensive Therapie infrage kommen, von andererseits jenen, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen – zumindest für Patienten mit MSI-H bzw. dMMR – vor dem Hintergrund der oben genannten Argumente nicht sinnvoll.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT im Rahmen der Beratungsanforderung 2020-B-095 und wählt Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 B). Damit erbringt MSD für Pembrolizumab im vorliegenden 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 177 der Evidenzstufe Ib (8). 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 177 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 erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie, in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vom aktuellen Datenschnitt vom 19. Februar 2020.

Mortalität*Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer, nicht signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,54; 1,09]; $p = 0,140$) zugunsten von Pembrolizumab. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab um 23 %. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 68,0 % im Interventionsarm und 59,8 % im Kontrollarm. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität*Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 31,6 Monaten und bei Patienten, die Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab erhalten haben, bei 9,0 Monaten.

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]: 0,62 [0,46; 0,83]; $p = 0,001$), Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,26; 0,54]; $p < 0,001$), Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,48; 0,97]; $p = 0,032$), Atemnot (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,45; 0,94]; $p = 0,024$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,34; 0,71]; $p < 0,001$), Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,73]; $p < 0,001$) sowie Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-CR29 in den Symptomskalen Blut und Schleim im Stuhl (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,33; 0,93]; $p = 0,024$), Häufiger Stuhlgang

(HR [95 %-KI]: 0,59 [0,42; 0,82]; $p = 0,002$), Bauchschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,45; 0,99]; $p = 0,045$), Schmerzen im Analbereich (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,27; 0,63]; $p < 0,001$), Trockener Mund (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85]; $p = 0,003$), Haarausfall (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,15; 0,34]; $p < 0,001$), Geschmacksstörungen (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,19; 0,41]; $p < 0,001$), sowie Wunde Hautstellen (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,28; 0,61]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Die übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-CR29 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bei der EQ-5D sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; $p = 0,007$) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,42; 0,85]; $p = 0,004$) 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.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich, dass durch eine Behandlung mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT ausgegangen werden kann. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod konnte verdreifacht werden im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab. Darüber zeigt sich eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Hinauszögerung der Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes. 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.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (anhand der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 und für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben 2, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt und zeigen ebenfalls Ergebnisse zugunsten von Pembrolizumab. Diese Analysen bestätigen die klinische Relevanz des Nutzens von Pembrolizumab.

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]: 0,56 [0,40; 0,78]; $p < 0,001$) sowie in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,35; 0,73]; $p < 0,001$), Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,39; 0,74]; $p < 0,001$) und Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In den Funktionsskalen Emotionale Funktion und Kognitive Funktion zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den EORTC QLQ-CR29 zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Funktionsskala Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,50; 0,95]; $p = 0,022$) und in der Funktionsskala Sexuelles Interesse Frau (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,14; 1,00]; $p = 0,049$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In den Funktionsskalen Sorge um die Gesundheit, Sorge um das Gewicht sowie Sexuelles Interesse Mann zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede 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.

Die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt eine bisher nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, da der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufrechterhalten der Rollenfunktion und der sozialen Kontakte einen Erfolg für den Patienten darstellen. Darüber hinaus sind das Aufhalten der Verschlechterung bzw. das Hinauszögern von bspw. körperlichen Funktionsstörungen für den Patienten direkt wahrnehmbar und tragen somit ebenfalls zum Wohlbefinden des Patienten bei.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.

Nebenwirkungen

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,40; 0,64]; $p < 0,001$), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,43; 0,85]; $p = 0,004$), Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1-2) (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,41; 0,67]; $p < 0,001$) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,31; 0,55]; $p < 0,001$). Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und Kontrollarm. In der Gesamtschau ergibt sich ein klarer Vorteil von

Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bezüglich der Nebenwirkungen. Dies lässt sich zusätzlich auch anhand der medianen Zeit bis zum Ereignis festmachen. Es zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, dass die mediane Zeit bis zum Ereignis im Interventionsarm mehr als dreimal so lang ist, für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) sogar mehr als fünf mal so lang. Darüber hinaus sind die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) 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. Für die vorliegende Nutzenbewertung zum metastasierenden Kolorektalkarzinom ist zudem hervorzuheben, dass gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen unter Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab deutlich später auftreten.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 177 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 die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab.

Fazit

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 177 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie.

Neben den numerischen Ergebnissen zugunsten von Pembrolizumab im Gesamtüberleben, können statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab hinsichtlich der Morbidität, der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen festgestellt werden. Für die Morbidität ist eine deutliche Hinauszögerung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands zu erkennen. Darüber hinaus konnte eine deutliche Verzögerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod erreicht werden, was für die Patienten einen großen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen bedeutet. Auch für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann die Zeit bis zur Verschlechterung deutlich hinausgezögert werden. Die gute Verträglichkeit lässt sich insbesondere an den statistisch signifikanten Ergebnissen in den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zugunsten von

Pembrolizumab festmachen. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch nochmal bei Betrachtung der medianen Zeit bis zum Ereignis. Auch hier zeigt sich eine deutliche Verlängerung im Interventionsarm.

Mit Pembrolizumab als Monotherapie ist eine im Vergleich zur zVT wirksame und im Anwendungsgebiet sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 VerfO des G-BA.

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 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

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

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. S3-Leitlinie kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. AWMF-Registernummer 021/007OL. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLl_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
2. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. Onkopedia Leitlinien - Kolonkarzinom. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter:

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

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-095. Stand: 31. Juli 2020.
 4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2021-B-392-z (2020-B-095). Pembrolizumab zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (MSI-H oder dMMR); Erstlinie. Stand: 10. Februar 2021.
 5. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2021.
 6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0. Stand: 05.11.2020. 2020.
 7. 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.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 16. Juli 2020. In Kraft getreten am 16. Dezember. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
 9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13. Februar. 2019.
 10. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September. 2017.
 11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21.11.2011. 2011.
 12. 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.
 13. Arraras JI, Suarez J, Arias de la Vega F, Vera R, Asin G, Arrazubi V, et al. The EORTC Quality of Life questionnaire for patients with colorectal cancer: EORTC QLQ-CR29 validation study for Spanish patients. Clin Transl Oncol. 2011;13(1):50-6.
 14. Stiggelbout AM, Kunneman M, Baas-Thijssen MC, Neijenhuis PA, Loo AK, Jagers S, et al. The EORTC QLQ-CR29 quality of life questionnaire for colorectal cancer: validation of the Dutch version. Qual Life Res. 2016;25(7):1853-8.
 15. Whistance RN, Conroy T, Chie W, Costantini A, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. Eur J Cancer. 2009;45(17):3017-26.
 16. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
 17. 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.

18. Hjerstad 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.
19. 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.
20. 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.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 1. September 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Leitlinie - Erschöpfung (Fatigue). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
23. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):40-7.
24. Deutsches Krebsforschungszentrum. Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Symptome, Ursachen, Behandlung und lindernde Maßnahmen. Zuletzt erstellt und überprüft: 17.10.2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 15.11.2020]
25. 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.
26. 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.
27. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 1993;68(2):220-4.
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Stand: Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
29. Deutsches Krebsforschungszentrum. Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung - Vorbeugen, lindern, Folgen vermeiden. Erstellt: 06.02.2017. Zuletzt überprüft: 10.03.2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 15.11.2020]

30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Leitlinie - Übelkeit (Nausea). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Leitlinie - Schmerz. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
32. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 032/051OL. Stand: Januar 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OL_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
33. Deutsches Krebsforschungszentrum. Schmerztherapie bei Krebspatienten - Was sollte man über Tumorschmerzen wissen? Was lässt sich dagegen tun? Erstellt: 01.06.2016. Zuletzt überprüft: 19.01.2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 15.11.2020]
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Leitlinie - Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Leitlinie - Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
36. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
37. 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.
38. 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.
39. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Stand: September 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
40. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege. Version 1.1. Stand: September 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]

41. American Urological Association. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. 2020.
42. Stölting P. Neue Richtlinie zur überaktiven Blase. *Ars Medici*. 2012;24:1343-6.
43. Canty J, Stabile C, Milli L, Seidel B, Goldfrank D, Carter J. Sexual Function in Women with Colorectal/Anal Cancer. *Sex Med Rev*. 2019;7(2):202-22.
44. Decius AE. Anorektal-, Blasen und Sexualfunktionsstörungen sowie Lebensqualität bei Frauen nach Rektumresektion im Vergleich zur Kolonresektion bei Karzinom. Von der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigte Dissertation. 2010.
45. Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1996;182(6):495-502.
46. Radziminska A, Straczynska A, Weber-Rajek M, Styczynska H, Strojek K, Piekorz Z. The impact of pelvic floor muscle training on the quality of life of women with urinary incontinence: a systematic literature review. *Clin Interv Aging*. 2018;13:957-65.
47. Ahnis A, Knoll N. [Psychosocial burden of the elderly with incontinence - a qualitative analysis]. *Z Gerontol Geriatr*. 2008;41(4):251-60. Subjektives Belastungserleben bei alten Menschen mit Inkontinenz - eine qualitative Analyse.
48. Schmiegel W, Bechstein WO. Kolorektales Karzinom. In: Caspary WF, Mössner J, Stein J (Hrsg.). Therapie gastroenterologischer Krankheiten. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2005.
49. Krankheitserfahrungen.de. Unterwegs sein und reisen. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krankheitserfahrungen.de/module/darmkrebs/themen/leben-mit-darmkrebs/unterwegs-sein-und-reisen>. [Zugriff am: 22.06.2020]
50. Ramsey SD, Berry K, Moinpour C, Giedzinska A, Andersen MR. Quality of life in long term survivors of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(5):1228-34.
51. Rickert A, Kienle P. Kontinenzprobleme und Darmfunktionsstörungen nach kolorektalen Resektionen. *J GASTROENTEROL HEPATOL ERKR*. 2013;11(4):14-22.
52. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(8):883-93; quiz 94.
53. Deutsche Kontinenzgesellschaft. Stuhlinkontinenz. 2014.
54. Weckermann D, Wawroscheck F, Harzmann R. Pathophysiologie des Schmerzes - Grundlagen der Tumorschmerztherapie *Urologe [B]*. 1999;39:101-6.
55. Krankheitserfahrungen.de. Leben mit dem Stoma. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krankheitserfahrungen.de/module/darmkrebs/themen/stoma/leben-mit-dem-stoma>. [Zugriff am: 21.09.2020]
56. Trojan A, Borelli S. Mukokutane Reaktionen unter Chemotherapie - Klinik und Management. *Onkologie*. 2007;1:40-4.
57. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3249-55.
58. Trinquato I, Marques da Silva R, Ticona Benavente SB, Antonietti CC, Siqueira Costa Calache AL. Gender differences in the perception of quality of life of patients with colorectal cancer. *Invest Educ Enferm*. 2017;35(3):320-9.
59. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9 Suppl 2:S51-63.

60. Cash TF. The psychology of hair loss and its implications for patient care. Clin Dermatol. 2001;19(2):161-6.
61. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(2):137-9.
62. Knoop H, Behringer D, Ewig S. 5.4 Therapieassoziierte Komplikationen. In: Ewig S, Behringer B, Hecker E, Behringer DM (Hrsg.). Lungenkrebs : individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2015.
63. Cohen J, Wakefield CE, Laing DG. Smell and Taste Disorders Resulting from Cancer and Chemotherapy. Curr Pharm Des. 2016;22(15):2253-63.
64. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. Support Care Cancer. 2008;16(3):275-83.
65. Gamper EM, Giesinger JM, Oberguggenberger A, Kemmler G, Wintner LM, Gatringer K, et al. Taste alterations in breast and gynaecological cancer patients receiving chemotherapy: prevalence, course of severity, and quality of life correlates. Acta Oncol. 2012;51(4):490-6.
66. McQuestion M, Fitch M, Howell D. The changed meaning of food: Physical, social and emotional loss for patients having received radiation treatment for head and neck cancer. Eur J Oncol Nurs. 2011;15(2):145-51.
67. Khalil PN. Probleme bei Dünn- und Dickdarmstoma - Wenn Ihr Patient mit der Pflege nicht zurecht kommt. MMW-Fortschr Med. 2011;3:32-4.
68. Profile-Stoma.Expert. Stomakomplikationen – Was kann passieren? 2020. Verfügbar unter: <https://www.prolife-stoma.expert/stomakomplikationen#gsc.tab=0>. [Zugriff am: 03.07.2020]
69. O'Connor G. Teaching stoma-management skills: the importance of self-care. Br J Nurs. 2005;14(6):320-4.
70. Krankheitserfahrungen.de. Partnerschaft und Sexualität. 2020. Verfügbar unter: krankheitserfahrungen.de/module/darmkrebs/themen/leben-mit-darmkrebs/partnerschaft-und-sexualitaet. [Zugriff am: 14.08.2020]
71. Reese JB, Handorf E, Haythornthwaite JA. Sexual quality of life, body image distress, and psychosocial outcomes in colorectal cancer: a longitudinal study. Support Care Cancer. 2018;26(10):3431-40.
72. Sun V, Grant M, Wendel CS, McMullen CK, Bulkley JE, Herrinton LJ, et al. Sexual Function and Health-Related Quality of Life in Long-Term Rectal Cancer Survivors. J Sex Med. 2016;13(7):1071-9.
73. Deutsches Krebsforschungszentrum. Ein Ratgeber für Patienten und ihre Partnerinnen - Männliche Sexualität und Krebs. Zweite teilaktualisierte Auflage. 2014.
74. Schmidt C, Daun A, Malchow B, Kuchler T. Sexual impairment and its effects on quality of life in patients with rectal cancer. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(8):123-30.
75. Rose AD, Niehues C. Körperliche Beschwerden und psychosoziale Belastungen bei Endometriumkarzinom. Der Onkologe. 2016;23(1):42-9.
76. Slors FJ, van Zuijlen PP, van Dijk GJ. Sexual and bladder dysfunction after total mesorectal excision for benign diseases. Scand J Gastroenterol Suppl. 2000(232):48-51.
77. Vironen JH, Kairaluoma M, Aalto AM, Kellokumpu IH. Impact of functional results on quality of life after rectal cancer surgery. Dis Colon Rectum. 2006;49(5):568-78.
78. Cotrim H, Pereira G. Impact of colorectal cancer on patient and family: implications for care. Eur J Oncol Nurs. 2008;12(3):217-26.

79. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
80. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Modul 4 J - Nivolumab (OPDIVO®). Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in Kombination mit Ipilimumab. Stand: 4. April. 2019.
81. Ipsen Pharma GmbH. Modul 4 A - Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX™). Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nachvorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor). Stand: 12. Oktober 2017.
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 352. Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 23. Dezember. 2015.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung). Stand: 6. Dezember 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5458/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
84. 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.
85. EuroQoL Group. Terminology - EQ-5D. 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology>. [Zugriff am: 20.01.2021]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1413/Erp-RL_SZT_MM%202017-01-19_iK-2017-04-13.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
87. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember. 2018.
88. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 13. Dezember. 2012.
89. 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.
90. Miller K, Massie MJ. Chapter 42 - Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press; 2010.
91. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. Kurzversion 1.1. AWMF-Registernummer: 032/051OL. Stand: Januar 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLk_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]

92. Roth AJ, Weiss TR. Chapter 40 - Psychiatric Emergencies. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Loscalzo MJ, McCorkle R, Butow PN (Hrsg.). Psycho-Oncology. New York: Oxford University Press; 2010.
93. 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.
94. 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.
95. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. Innov Clin Neurosci. 2018;15(1-2):36-44.
96. 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.
97. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1):E31-40.
98. Burghofer K, Jauch K-W. Nach der Stomaanlage leidet auch die Sexualität. MWW-Fortschr Med. 2006;18:36-7.
99. Sharpe L, Patel D, Clarke S. The relationship between body image disturbance and distress in colorectal cancer patients with and without stomas. J Psychosom Res. 2011;70(5):395-402.
100. McCaughan E, Prue G, Parahoo K, McIlpatrick S, McKenna H. Exploring and comparing the experience and coping behaviour of men and women with colorectal cancer after chemotherapy treatment: a qualitative longitudinal study. Psychooncology. 2012;21(1):64-71.
101. Stiftung gegen Krebs. Krebs und die Angst, sein Leben zu verlieren. 2019.
102. Taylor C, Richardson A, Cowley S. Surviving cancer treatment: an investigation of the experience of fear about, and monitoring for, recurrence in patients following treatment for colorectal cancer. Eur J Oncol Nurs. 2011;15(3):243-9.
103. Siassi M, Weiss M. Lebensqualität nach kolorektalen Operationen. coloproctology. 2011;33:222-7.
104. Kuo YH, Shi CS, Huang CY, Huang YC, Chin CC. Prognostic significance of unintentional body weight loss in colon cancer patients. Mol Clin Oncol. 2018;8(4):533-8.
105. Darmkrebs.de. Vorsicht Gewichtsverlust. 2020. Verfügbar unter: <https://www.darmkrebs.de/ernaehrung-lebensstil/ernaehrung-bei-krebs/vorsicht-gewichtsverlust>. [Zugriff am: 10.08.2020]
106. Stulz A, Lamore K, Montalescot L, Favez N, Flahault C. Sexual health in colon cancer patients: A systematic review. Psychooncology. 2020;29(7):1095-104.
107. Hassan I, Cima RR. Quality of life after rectal resection and multimodality therapy. J Surg Oncol. 2007;96(8):684-92.
108. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.
109. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. J R Statist Soc B. 1995;57(1):289-300.
110. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. Stat Med. 2012;31(18):1918-30.

111. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Making*. 2014;34(3):387-402.
112. Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. 2000;56(3):779-88.
113. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Commun Statist-Theory Meth*. 1991;20(8):2609-31.
114. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (Draft). Stand: 23. Januar. 2014.
115. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. Stand: 25. März. 2004.
116. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207-18.
117. ClinicalTrials.gov. NCT02563002 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563002>. [Zugriff am: 20.01.2021]
118. EU-CTR. 2015-002024-89 - A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002024-89/DE>. [Zugriff am: 20.01.2021]
119. ICTRP. NCT02563002 - Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). 2020. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563002>. [Zugriff am: 20.01.2021]
120. ICTRP. EUCTR2015-002024-89-FI - Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002024-89-FI>. [Zugriff am: 20.01.2021]
121. Merck & Co. Inc., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 177 (P177V01MK3475): A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). 2020.
122. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2001.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.01.2021	
Zeitsegment	1947 bis 19. Januar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	large intestine tumor/ or exp colon tumor/ or exp large intestine cancer/ or exp rectum tumor/	396.871
2	?CRC.mp.	62.550
3	(colo* or rect* or bowel or large intestine* or MSI-H or dMMR).mp.	2.012.308
4	(cancer* or carcinom* or tumor* or neoplas*).mp.	5.812.965
5	3 and 4	746.710
6	1 or 2 or 5	769.676
7	exp pembrolizumab/	17.874
8	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	18.989
9	7 or 8	18.989
10	6 and 9	2.457
11	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.	1.908.845
12	10 and 11	256

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.01.2021	
Zeitsegment	1946 bis 19. Januar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	exp Colorectal Neoplasms/	205.344
7	?CRC.mp.	37.448
8	(colo* or rect* or bowel or large intestine* or MSI-H or dMMR).mp.	1.381.899

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	(cancer* or carcinom* or tumor* or neoplas*).mp.	4.188.201
10	3 and 4	441.843
11	1 or 2 or 5	453.819
12	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	5.075
13	6 and 7	318
14	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	981.015
15	8 and 9	11

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.01.2021	
Zeitsegment	Dezember 2020	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	exp Colorectal Neoplasms/	8.290
8	?CRC.mp.	4.092
9	(colo* or rect* or bowel or large intestine* or MSI-H or dMMR).mp.	90.720
10	(cancer* or carcinom* or tumor* or neoplas*).mp.	230.572
11	3 and 4	33.780
12	1 or 2 or 5	35.124
13	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	1.733
14	6 and 7	100

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.01.2021
Suchstrategie	Advanced Search Condition or disease: Colorectal Neoplasm OR CRC 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	99

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.01.2021
Suchstrategie	(colo* OR rect* OR CRC) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	79

Studienregister	ICTRP Basic Search
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	20.01.2021
Suchstrategie	colo* AND Pembrolizumab OR colo* AND Lambrolizumab OR colo* AND Keytruda OR colo* AND MK-3475 OR colo* AND MK 3475 OR colo* AND MK3475 OR colo* AND SCH-900475 OR colo* AND SCH 900475 OR colo* AND SCH900475 OR rect* AND Pembrolizumab OR rect* AND Lambrolizumab OR rect* AND Keytruda OR rect* AND MK-3475 OR rect* AND MK 3475 OR rect* AND MK3475 OR rect* AND SCH-900475 OR rect* AND SCH 900475 OR rect* AND SCH900475 OR CRC AND Pembrolizumab OR CRC AND Lambrolizumab OR CRC AND Keytruda OR CRC AND MK-3475 OR CRC AND MK 3475 OR CRC AND MK3475 OR CRC AND SCH-900475 OR CRC AND SCH 900475 OR CRC AND SCH900475
Treffer	585 records for 229 trials found

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Lau, E.. 2015. Mismatch repair deficiency predicts benefit of anti-PD-1 therapy. Lancet Oncology, 16(7): e319	Nicht E7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	99	98 (Nr. 1-98)	1
EU-CTR	79	78 (Nr. 99-176)	1
ICTRP	229	227 (Nr. 177-403)	2
Summe	407	403	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E1
2	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876511	Nicht E2
3	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E2
4	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5	NCT02260440	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Azacitidine in Subjects With Chemo-refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260440	Nicht E2
6	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959	Nicht E2
7	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318901	Nicht E2
8	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E2
9	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565	Nicht E1
10	NCT02375672	Study of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375672	Nicht E6
11	NCT02437071	Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy or Ablation in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437071	Nicht E2
12	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13	NCT02460198	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460198	Nicht E6
14	NCT02512172	A Study of Enhancing Response to MK-3475 in Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512172	Nicht E2
15	NCT02521844	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of ETC-1922159 in Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521844	Nicht E2
16	NCT02586610	Trial of Chemoradiation and Pembrolizumab in Patients With Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586610	Nicht E2
17	NCT02600949	Personalized Peptide Vaccine in Treating Patients With Advanced Pancreatic Cancer or Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600949	Nicht E2
18	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067	Nicht E3
19	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
20	NCT02713373	Cetuximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Colorectal Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713373	Nicht E2
21	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529	
22	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757391	Nicht E2
23	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834052	Nicht E2
24	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837263	Nicht E2
25	NCT02842125	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842125	Nicht E2
26	NCT02851004	Special Combination of BBI608 and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851004	Nicht E2
27	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E2
28	NCT02919969	Pembrolizumab in Metastatic Anal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919969	Nicht E1
29	NCT02921256	Veliparib, Pembrolizumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patient With Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921256	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30	NCT02933944	Exploratory Study of TG02-treatment as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab to Assess Safety and Immune Activation in Patients With Locally Advanced Primary and Recurrent Oncogenic RAS Exon 2 Mutant Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933944	Nicht E2
31	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E2
32	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E2
33	NCT02972034	Study of MK-8353 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Malignancies (MK-8353-013). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972034	Nicht E2
34	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981524	Nicht E1
35	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914	Nicht E2
36	NCT03095781	Pembrolizumab and XL888 in Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095781	Nicht E2
37	NCT03168139	Olaptesed (NOX-A12) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Colorectal and Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168139	Nicht E2
38	NCT03182894	Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Azacitidine in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 20.01.2021].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182894	
39	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E6
40	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145	Nicht E2
41	NCT03251612	Predictive Value of Drug Sensitivity Testing Tumorspheres From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251612	Nicht E6
42	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259867	Nicht E2
43	NCT03274804	Combined PD-1 and CCR5 Inhibition for the Treatment of Refractory Microsatellite Stable mCRC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274804	Nicht E2
44	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334	Nicht E2
45	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2
46	NCT03332498	Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332498	Nicht E2
47	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	
48	NCT03374254	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Participants (MK-3475-651). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374254	Nicht E2
49	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396926	Nicht E2
50	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
51	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925	Nicht E1
52	NCT03475004	Study of Pembrolizumab, Binimetinib, and Bevacizumab in Patients With Refractory Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475004	Nicht E2
53	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519412	Nicht E6
54	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55	NCT03626922	Study of Pembrolizumab With Pemetrexed and Oxaliplatin in Chemo-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626922	Nicht E2
56	NCT03631407	Safety and Efficacy of Vicriviroc (MK-7690) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) (MK-7690-046). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631407	Nicht E1
57	NCT03638297	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638297	Nicht E2
58	NCT03657641	Regorafenib and Pembrolizumab in Treating Participants With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03657641	Nicht E2
59	NCT03658772	Grapiprant and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Progressive MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658772	Nicht E1
60	NCT03695835	A Data Collection Study for Patients With Adenocarcinoma Treated With the MyVaccx Immunotherapy Regimen.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695835	Nicht E6
61	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724851	Nicht E2
62	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739	Nicht E3
63	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021].	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761914	
64	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E2
65	NCT03785249	Phase ½ Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785249	Nicht E2
66	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797326	Nicht E2
67	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003	Nicht E2
68	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
69	NCT03844750	Pembrolizumab After Chemotherapy in Treating Patients With Colorectal Cancer That Has Spread to the Liver and Who Are Undergoing Liver Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844750	Nicht E2
70	NCT03948763	A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948763	Nicht E2
71	NCT03984578	Window of Opportunity Study in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984578	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
72	NCT04001101	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001101	Nicht E3
73	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014530	Nicht E2
74	NCT04046133	Phase 1b/II Trial of Pembrolizumab Plus IMRT in Stage III/IV Carcinoma of Anus. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04046133	Nicht E1
75	NCT04054908	Gut Microbiome in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054908	Nicht E6
76	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342	Nicht E2
77	NCT04109755	Neo-adjuvant Pembrolizumab and Radiotherapy in Localised MSS Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109755	Nicht E2
78	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119830	Nicht E2
79	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Nicht E2
80	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021].	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	
81	NCT04231526	Pembrolizumab in Early Stage Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231526	Nicht E1
82	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
83	NCT04256707	Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256707	Nicht E2
84	NCT04262687	Chemotherapy and Immunotherapy as Treatment for MSS Metastatic Colorectal Cancer With High Immune Infiltrate. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262687	Nicht E1
85	NCT04291755	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755	Nicht E6
86	NCT04301011	Study of TBio-6517, Given Intratumorally, Alone or in Combination With Pembrolizumab, in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E1
87	NCT04332653	NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332653	Nicht E2
88	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 Alone and With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89	NCT04357587	Safety and Feasibility of PD-1 Blockade in the Treatment of Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357587	Nicht E2
90	NCT04357873	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357873	Nicht E2
91	NCT04429542	Study of Safety and Tolerability of BCA101 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429542	Nicht E2
92	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857	Nicht E1
93	NCT04460456	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456	Nicht E2
94	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140	Nicht E6
95	NCT04536922	Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Mutated or Viral Neoantigens in a Patient With Metastatic Cancer Plus the Administration of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04536922	Nicht E2
96	NCT04609579	Study of SNX281 in Subjects With Advanced Solid Tumors and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609579	Nicht E2
97	NCT04638751	ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751	
98	NCT04701476	TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701476	Nicht E2
EU-CTR			
99	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
100	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Nicht E1
101	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40	Nicht E1
102	2014-003574-16	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcino.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16	Nicht E1
103	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003698-41	Nicht E1
104	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after Fi.... EU-CTR. 0000	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45	
105	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E2
106	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000294-13	Nicht E1
107	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cispla.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88	Nicht E1
108	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27	Nicht E1
109	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32	Nicht E6
110	2015-002055-10	PURE-01 – An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant pembrolizumab (MK-3475) before cystectomy for patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002055-10	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
111	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E3
112	2015-002406-37	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002406-37	Nicht E1
113	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs. Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32	Nicht E1
114	2015-003153-18	A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	Nicht E1
115	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004567-36	Nicht E1
116	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:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86	Nicht E1
117	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:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
118	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:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12	Nicht E1
119	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36	Nicht E2
120	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Nega.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001432-35	Nicht E1
121	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11	Nicht E1
122	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003657-15	Nicht E2
123	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003934-25	Nicht E1
124	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	
125	2016-004351-75	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004351-75	Nicht E1
126	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20	Nicht E1
127	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht E2
128	2016-004740-11	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Trip.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11	Nicht E1
129	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26	Nicht E6
130	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19	Nicht E1
131	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		malignant tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	
132	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:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53	Nicht E1
133	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Ad.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001139-38	Nicht E1
134	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:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13	Nicht E1
135	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36	Nicht E1
136	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35	Nicht E1
137	2017-004417-42	A Multicenter, Open label, Phase III Extension Trial to Study the Long-term Safety and Efficacy in Participants with Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizuma.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004417-42	Nicht E6
138	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34	
139	2017-004869-27	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Es.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004869-27	Nicht E1
140	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39	Nicht E2
141	2018-001400-11	A Phase ½, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11	Nicht E6
142	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53	Nicht E1
143	2018-001441-14	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001441-14	Nicht E1
144	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32	
145	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Nicht E6
146	2018-001757-27	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27	Nicht E1
147	2018-001967-22	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Bacillus Calmette- Guerin (BCG) in Participants with High.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001967-22	Nicht E1
148	2018-001973-25	A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First- Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25	Nicht E1
149	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76	Nicht E1
150	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Ver.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26	Nicht E1
151	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	
152	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37	Nicht E2
153	2018-003791-12	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously trea.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12	Nicht E1
154	2018-003794-98	A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98	Nicht E1
155	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	Nicht E1
156	2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004116-22	Nicht E1
157	2018-004117-40	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004117-40	Nicht E1
158	2018-004118-16	A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castrationresistant Prostate Cancer (mCRPC.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004118-16	
159	2018-004715-41	A Multicenter, Phase 2 Study of Teseaxel plus Three Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients with Triple-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Teseaxel Monotherapy in Elderly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004715-41	Nicht E1
160	2018-004720-11	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Tr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11	Nicht E1
161	2018-004721-88	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88	Nicht E1
162	2018-004800-20	A Phase 3 Double-blinded, Two-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo as Adjuvant Therapy in Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004800-20	Nicht E1
163	2018-004843-22	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Part.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22	Nicht E1
164	2019-001745-40	A Phase 2 Study of Olaparib in Combination with Pembrolizumab in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter:	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001745-40	
165	2019-001879-37	A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37	Nicht E2
166	2019-001892-35	An Open-label, Randomized, Phase 2/3 Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction of Clinical Benefit With First-line Chemotherapy Plus Pembrolizumab EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001892-35	Nicht E1
167	2019-002263-99	A Randomized, Double-blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 or Placebo in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of PD-L1 Positive Recurrent/Metastatic Head and Neck Squ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002263-99	Nicht E1
168	2019-002345-37	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002345-37	Nicht E1
169	2019-003152-37	A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18 / ENGOT-cx11). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003152-37	Nicht E1
170	2019-003633-41	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003633-41	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
171	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31	Nicht E6
172	2019-004624-38	Phase IIa open-label clinical study of intratumoural administration of BO-112 in combination with pembrolizumab in subjects with liver metastasis from colorectal cancer or gastric/gastro-oesophagea.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004624-38	Nicht E6
173	2020-000540-60	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000540-60	Nicht E2
174	2020-001908-42	A Phase 1b/2 Clinical Study of Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced/Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001908-42	Nicht E2
175	2020-002202-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Dise.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20	Nicht E1
176	2020-003395-41	An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003395-41	Nicht E6
ICTRP			
177	EUCTR2012-004907-10-SE	A Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-SE	
178	EUCTR2012-004907-10-GB	MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB	Nicht E1
179	EUCTR2014-001473-14-SE	OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE	Nicht E1
180	EUCTR2014-002009-40-BE	MK-3475 vs. paclitaxel, Docetaxel or vinflunine in metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002009-40-BE	Nicht E1
181	EUCTR2014-003698-41-LV	Pembrolizumab as First Line Treatment in Subjects with Recurrent/Metastatic HNSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003698-41-LV	Nicht E1
182	EUCTR2014-003698-41-FI	Pembrolizumab as First Line Treatment in Subjects with Recurrent/Metastatic HNSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003698-41-FI	Nicht E1
183	EUCTR2014-003698-41-SE	Pembrolizumab as First Line Treatment in Subjects with Recurrent/Metastatic HNSCC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003698-41-SE	Nicht E1
184	EUCTR2014-005241-45-FI	A Phase III Study of Pembrolizumab in Subjects with Gastric Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005241-45-FI	Nicht E1
185	EUCTR2015-000294-13-ES	A Phase II Study of Pembrolizumab in Subjects with Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000294-13-ES	
186	EUCTR2015-000972-88-LV	Ph III Trial of Pembrolizumab (MK-3475), pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV	Nicht E1
187	EUCTR2015-000972-88-LT	Ph III Trial of Pembrolizumab (MK-3475), pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT	Nicht E1
188	EUCTR2015-001020-27-SE	A Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001020-27-SE	Nicht E1
189	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	Nicht E3
190	EUCTR2015-002782-32-FI	A Phase III study of Pembrolizumab compared to Physicians' choice of Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002782-32-FI	Nicht E1
191	EUCTR2015-003153-18-BE	A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003153-18-BE	Nicht E1
192	EUCTR2015-003153-18-DE	A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003153-18-DE	
193	EUCTR2016-001080-36-BE	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE	Nicht E2
194	EUCTR2016-001432-35-DK	A Phase III Study to Evaluate Chemotherapy With or Without Pembrolizumab as First Line Treatment for Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-DK	Nicht E1
195	EUCTR2016-001432-35-DE	A Phase III Study to Evaluate Chemotherapy With or Without Pembrolizumab as First Line Treatment for Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001432-35-DE	Nicht E1
196	EUCTR2016-003657-15-DE	Clinical Trial to evaluate Effects and Safety of Olaptosed Pegol or Olaptosed Pegol/Pembrolizumab Combination Therapy in Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003657-15-DE	Nicht E2
197	EUCTR2016-003934-25-DE	Pembrolizumab or placebo in combination with chemoradiation (CRT) in subjects with locally advanced HNSCC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003934-25-DE	Nicht E1
198	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES	Nicht E2
199	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020.	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB	
200	EUCTR2016-004351-75-CZ	Ph 3 Placebo-Controlled Trial of Adjuvant MK-3475 in RCC Post Nephrectomy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004351-75-CZ	Nicht E1
201	EUCTR2016-004364-20-HU	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-HU	Nicht E1
202	EUCTR2016-004364-20-IE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE	Nicht E1
203	EUCTR2016-004364-20-DE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-DE	Nicht E1
204	EUCTR2016-004740-11-SE	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Chemotherapy plus Pembrolizumab vs Chemotherapy plus Placebo as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004740-11-SE	Nicht E1
205	EUCTR2017-000958-19-DE	First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-DE	Nicht E1
206	EUCTR2017-001139-38-HU	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-HU	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
207	EUCTR2017-001139-38-PL	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-PL	Nicht E1
208	EUCTR2017-001139-38-ES	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-ES	Nicht E1
209	EUCTR2017-001139-38-PT	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-PT	Nicht E1
210	EUCTR2017-001139-38-GB	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-GB	Nicht E1
211	EUCTR2017-001139-38-BE	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-BE	Nicht E1
212	EUCTR2017-001139-38-DE	MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC (Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-DE	Nicht E1
213	EUCTR2017-004387-35-ES	Phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004387-35-ES	
214	EUCTR2017-004387-35-FR	Phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004387-35-FR	Nicht E1
215	EUCTR2017-004752-34-NL	Combining Ataluren with immunotherapy for the treatment of colorectal and endometrial cancer: the ATAPEMBRO study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004752-34-NL	Nicht E2
216	EUCTR2017-004869-27-FR	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-FR	Nicht E1
217	EUCTR2017-004869-27-ES	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-ES	Nicht E1
218	EUCTR2017-004869-27-PT	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-PT	Nicht E1
219	EUCTR2017-004869-27-DE	A Clinical Trial for Newly Diagnosed High Risk ER+/HER2– (Estrogen Receptor Positive/ Human Epidermal growth factor receptor Negative) Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004869-27-DE	Nicht E1
220	EUCTR2018-001440-53-DE	Phase 3 Trial of 1L Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001440-53-DE	
221	EUCTR2018-001547-32-ES	Study of efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab in previously untreated locally advanced or metastatic non-squamous and squamous NSCLC subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-ES	Nicht E1
222	EUCTR2018-001547-32-FR	Study of efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab in previously untreated locally advanced or metastatic non-squamous and squamous NSCLC subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-FR	Nicht E1
223	EUCTR2018-001547-32-NL	Study of efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab in previously untreated locally advanced or metastatic non-squamous and squamous NSCLC subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-NL	Nicht E1
224	EUCTR2018-001757-27-GB	Pembrolizumab/placebo plus chemotherapy as first-line therapy in participants with HER2 negative advanced gastric or GEJ adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001757-27-GB	Nicht E1
225	EUCTR2018-001967-22-NO	A Phase 3 trial of BCG with or without pembrolizumab for high risk non-muscle invasive bladder cancer (KEYNOTE-676). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001967-22-NO	Nicht E1
226	EUCTR2018-001967-22-BE	A Phase 3 trial of BCG with or without pembrolizumab for high risk non-muscle invasive bladder cancer (KEYNOTE-676). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001967-22-BE	
227	EUCTR2018-001973-25-ES	First-line chemotherapy plus pembrolizumab and olaparib for BRCA non-mutated advanced EOC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001973-25-ES	Nicht E1
228	EUCTR2018-001974-76-ES	Pembrolizumab as adjuvant therapy for resectable high-risk LA cSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001974-76-ES	Nicht E1
229	EUCTR2018-001974-76-FR	Pembrolizumab as adjuvant therapy for resectable high-risk LA cSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001974-76-FR	Nicht E1
230	EUCTR2018-001974-76-NO	Pembrolizumab as adjuvant therapy for resectable high-risk LA cSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001974-76-NO	Nicht E1
231	EUCTR2018-001974-76-DE	Pembrolizumab as adjuvant therapy for resectable high-risk LA cSCC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001974-76-DE	Nicht E1
232	EUCTR2018-001974-76-GB	Pembrolizumab as adjuvant therapy for resectable high-risk LA cSCC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001974-76-GB	Nicht E1
233	EUCTR2018-003352-20-FR	A continuation study of atezolizumab in different tumor types. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR	Nicht E6
234	EUCTR2018-003747-37-FR	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
235	EUCTR2018-003747-37-DE	Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE	Nicht E2
236	EUCTR2018-003791-12-ES	Pembrolizumab with Lenvatinib versus Docetaxel for Metastatic NSCLC after Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003791-12-ES	Nicht E1
237	EUCTR2018-003794-98-EE	A Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Lenvatinib in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003794-98-EE	Nicht E1
238	EUCTR2018-003794-98-HU	A Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Lenvatinib in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003794-98-HU	Nicht E1
239	EUCTR2018-004720-11-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-ES	Nicht E1
240	EUCTR2018-004720-11-FR	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-FR	Nicht E1
241	EUCTR2018-004720-11-AT	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-AT	Nicht E1
242	EUCTR2018-004721-88-FR	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-FR	
243	EUCTR2018-004721-88-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-ES	Nicht E1
244	EUCTR2018-004721-88-AT	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-AT	Nicht E1
245	EUCTR2018-004721-88-PL	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-PL	Nicht E1
246	EUCTR2018-004843-22-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in 1L ES SCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004843-22-ES	Nicht E1
247	EUCTR2019-001745-40-PL	Olaparib in combination with pembrolizumab in HRRm and HRD positive cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001745-40-PL	Nicht E6
248	EUCTR2019-001892-35-HU	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-HU	Nicht E1
249	EUCTR2019-001892-35-ES	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-ES	Nicht E1
250	EUCTR2019-001892-35-PL	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-PL	
251	EUCTR2019-001892-35-IE	Olaparib Plus Pembrolizumab as Post-Induction Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001892-35-IE	Nicht E1
252	EUCTR2019-002263-99-GB	A Phase II/III study of GSK3359609 in combination with pembrolizumab compared with pembrolizumab plus placebo in participants with recurrent or metastatic head and neck cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002263-99-GB	Nicht E1
253	EUCTR2019-002263-99-IE	A Phase II/III study of GSK3359609 in combination with pembrolizumab compared with pembrolizumab plus placebo in participants with recurrent or metastatic head and neck cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002263-99-IE	Nicht E1
254	EUCTR2019-002263-99-NL	A Phase II/III study of GSK3359609 in combination with pembrolizumab compared with pembrolizumab plus placebo in participants with recurrent or metastatic head and neck cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002263-99-NL	Nicht E1
255	EUCTR2019-002345-37-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab and Lenvatinib in Combination with TACE for Incurable/Non-metastatic Hepatocellular Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002345-37-ES	Nicht E1
256	EUCTR2019-003152-37-NO	Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003152-37-NO	Nicht E1
257	EUCTR2019-003152-37-ES	Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003152-37-ES	
258	EUCTR2019-004624-38-ES	Study of BO-112 with pembrolizumab for colorectal or gastric /gastro-oesophageal junction cancer with liver metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004624-38-ES	Nicht E6
259	EUCTR2020-001908-42-HU	Phase 1b/2 Study of V937 Injected into Tumors in Combination with Intravenous (IV) Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001908-42-HU	Nicht E2
260	EUCTR2020-002202-20-NL	Niraparib Ph 3 – 1L Maintenance Non-Small Cell Lung Cancer with Niraparib in combination with pembrolizumab Simplified Title for public to understand. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-NL	Nicht E1
261	EUCTR2020-002202-20-NO	Niraparib Ph 3 – 1L Maintenance Non-Small Cell Lung Cancer with Niraparib in combination with pembrolizumab Simplified Title for public to understand. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-NO	Nicht E1
262	EUCTR2020-002202-20-DE	Niraparib Ph 3 – 1L Maintenance Non-Small Cell Lung Cancer with Niraparib in combination with pembrolizumab Simplified Title for public to understand. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-DE	Nicht E1
263	ChiCTR2000036023	Combined treatment of thermal ablation and CpG 7909/Pembrolizumab for colorectal liver metastases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036023	Nicht E2
264	JPRN-UMIN000023149	A Phase Ib/II Study of BBI608 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023149	
265	JPRN-UMIN000024500	Evaluation of the immune-profiling for patients participating in Phase Ib/II Study of BBI608 in Combination with Pembrolizumab and the relationship between the immune-profiling and efficacy using paired biopsies and peripheral blood. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024500	Nicht E6
266	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174121	Nicht E1
267	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866319	Nicht E1
268	NCT01876511	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876511	Nicht E2
269	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E2
270	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
271	NCT02220894	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220894	
272	NCT02260440	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Azacitidine in Subjects With Chemo-refractory Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260440	Nicht E2
273	NCT02268825	Phase I Study MK-3475 With Chemotherapy in Patients With Advanced GI Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268825	Nicht E6
274	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959	Nicht E2
275	NCT02318901	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318901	Nicht E2
276	NCT02335411	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335411	Nicht E1
277	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E2
278	NCT02358031	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02358031	
279	NCT02370498	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02370498	Nicht E1
280	NCT02375672	Study of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02375672	Nicht E6
281	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E6
282	NCT02437071	Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy or Ablation in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437071	Nicht E2
283	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E2
284	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447003	Nicht E1
285	NCT02460198	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460198	
286	NCT02494583	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494583	Nicht E1
287	NCT02512172	A Study of Enhancing Response to MK-3475 in Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512172	Nicht E2
288	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555657	Nicht E1
289	NCT02564263	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator's Choice Standard Therapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564263	Nicht E1
290	NCT02576990	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (MK-3475-170/KEYNOTE-170). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576990	Nicht E1
291	NCT02586610	Trial of Chemoradiation and Pembrolizumab in Patients With Rectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586610	Nicht E2
292	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324	
293	NCT02600949	Personalized Peptide Vaccine in Treating Patients With Advanced Pancreatic Cancer or Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600949	Nicht E2
294	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067	Nicht E3
295	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
296	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: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292	Nicht E1
297	NCT02702401	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care in Participants With Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (MK-3475-240/KEYNOTE-240). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02702401	Nicht E1
298	NCT02713373	Cetuximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Colorectal Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713373	Nicht E2
299	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713529	
300	NCT02757391	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391	Nicht E2
301	NCT02819518	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819518	Nicht E1
302	NCT02834052	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834052	Nicht E2
303	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02837263	Nicht E2
304	NCT02842125	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02842125	Nicht E2
305	NCT02851004	Special Combination of BBI608 and Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02851004	Nicht E2
306	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
307	NCT02921256	Veliparib, Pembrolizumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patient With Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921256	Nicht E2
308	NCT02933944	Exploratory Study of TG02-treatment as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab to Assess Safety and Immune Activation in Patients With Locally Advanced Primary and Recurrent Oncogenic RAS Exon 2 Mutant Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933944	Nicht E2
309	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E2
310	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Etoposide in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959437	Nicht E2
311	NCT02972034	Study of MK-8353 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Malignancies (MK-8353-013). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972034	Nicht E2
312	NCT02981524	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981524	Nicht E1
313	NCT03036488	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036488	#N/A

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
314	NCT03040999	Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03040999	Nicht E1
315	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914	Nicht E2
316	NCT03095781	Pembrolizumab and XL888 in Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095781	Nicht E2
317	NCT03149822	Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822	Nicht E1
318	NCT03168139	Olaptesed (NOX-A12) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Colorectal and Pancreatic Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03168139	Nicht E2
319	NCT03182894	Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Azacitidine in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03182894	Nicht E2
320	NCT03189719	First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189719	Nicht E1
321	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ICTRP. 2020.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200847	
322	NCT03221426	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-585/KEYNOTE-585). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221426	Nicht E1
323	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E6
324	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259867	Nicht E2
325	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080	Nicht E2
326	NCT03274804	Combined PD-1 and CCR5 Inhibition for the Treatment of Refractory Microsatellite Stable mCRC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03274804	Nicht E2
327	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334	Nicht E2
328	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
329	NCT03332498	Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332498	Nicht E2
330	NCT03374254	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Participants (MK-3475-651). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374254	Nicht E2
331	NCT03396926	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab in Treating Patients With Microsatellite Stable Colorectal Cancer That Is Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396926	Nicht E2
332	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: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407144	Nicht E1
333	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
334	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473925	Nicht E1
335	NCT03475004	Study of Pembrolizumab, Binimetinib, and Bevacizumab in Patients With Refractory Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475004	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
336	NCT03486873	Long-term Safety and Efficacy Extension Study for Participants With Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab (MK-3475) Study (MK-3475-587/KEYNOTE-587). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486873	Nicht E6
337	NCT03517449	Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517449	Nicht E1
338	NCT03519412	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519412	Nicht E6
339	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E2
340	NCT03626922	Study of Pembrolizumab With Pemetrexed and Oxaliplatin in Chemo-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03626922	Nicht E2
341	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199	Nicht E1
342	NCT03631407	Safety and Efficacy of Vicriviroc (MK-7690) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) (MK-7690-046). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631407	
343	NCT03635567	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03635567	Nicht E1
344	NCT03657641	Regorafenib and Pembrolizumab in Treating Participants With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03657641	Nicht E2
345	NCT03658772	Grapiprant and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Progressive MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03658772	Nicht E1
346	NCT03675737	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Participants Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-859/KEYNOTE-859). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675737	Nicht E1
347	NCT03713593	Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib as First-line Therapy in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma (MK-7902-002/E7080-G000-311/LEAP-002). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03713593	Nicht E1
348	NCT03724851	Vactosertib in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724851	Nicht E2
349	NCT03725059	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03725059	
350	NCT03740165	Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740165	Nicht E1
351	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739	Nicht E3
352	NCT03761914	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761914	Nicht E2
353	NCT03765918	Study of Pembrolizumab Given Prior to Surgery and in Combination With Radiotherapy Given Post-surgery for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-689). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765918	Nicht E1
354	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E2
355	NCT03797326	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797326	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
356	NCT03829332	Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)(MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829332	Nicht E1
357	NCT03833167	Pembrolizumab Versus Placebo Following Surgery and Radiation in Participants With Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833167	Nicht E1
358	NCT03834493	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-3475-641/KEYNOTE-641). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834493	Nicht E1
359	NCT03834506	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-3475-921/KEYNOTE-921). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834506	Nicht E1
360	NCT03834519	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-7339-010/KEYLYNK-010). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834519	Nicht E1
361	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E2
362	NCT03844750	Pembrolizumab After Chemotherapy in Treating Patients With Colorectal Cancer That Has Spread to the Liver and	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Who Are Undergoing Liver Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844750	
363	NCT03867084	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Complete Radiological Response After Surgical Resection or Local Ablation (MK-3475-937 / KEYNOTE-937). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867084	Nicht E1
364	NCT03871959	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871959	Nicht E1
365	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E6
366	NCT03948763	A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03948763	Nicht E2
367	NCT03976323	Study of Pembrolizumab With Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in First-line (1L) Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-006, KEYLYNK-006). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976323	Nicht E1
368	NCT03976375	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Lenvatinib (E7080/MK-7902) vs. Docetaxel in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Progressive Disease (PD) After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976375	
369	NCT03984578	Window of Opportunity Study in Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03984578	Nicht E6
370	NCT04014530	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04014530	Nicht E2
371	NCT04056026	A Single Dose FMT Infusion as an Adjunct to Keytruda for Metastatic Mesothelioma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056026	Nicht E1
372	NCT04060342	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342	Nicht E2
373	NCT04109755	Neo-adjuvant Pembrolizumab and Radiotherapy in Localised MSS Rectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109755	Nicht E2
374	NCT04119830	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119830	Nicht E2
375	NCT04123366	Study of Olaparib (MK-7339) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in the Treatment of Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) and/or Homologous Recombination Deficiency (HRD)-Positive Advanced Cancer (MK-7339-007/KEYLYNK-007). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04123366	
376	NCT04128696	Study of GSK3359609 and Pembrolizumab in Programmed Death Receptor 1-ligand 1 Positive Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128696	Nicht E1
377	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E2
378	NCT04191096	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (MK-3475-991/KEYNOTE-991). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191096	Nicht E1
379	NCT04191135	Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191135	Nicht E1
380	NCT04221945	Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221945	Nicht E1
381	NCT04231526	Pembrolizumab in Early Stage Colon Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04231526	Nicht E1
382	NCT04246177	Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) With Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Transarterial Chemoembolization (TACE) in Participants	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With Incurable/Non-metastatic Hepatocellular Carcinoma (MK-7902-012/E7080-G000-318/LEAP-012). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246177	
383	NCT04256707	Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707	Nicht E2
384	NCT04262687	Chemotherapy and Immunotherapy as Treatment for MSS Metastatic Colorectal Cancer With High Immune Infiltrate. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262687	Nicht E1
385	NCT04291755	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291755	Nicht E6
386	NCT04301011	Study of TBio-6517, Given Intratumorally, Alone or in Combination With Pembrolizumab, in Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04301011	Nicht E1
387	NCT04332653	NT-I7 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653	Nicht E2
388	NCT04344795	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 Alone and With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795	Nicht E2
389	NCT04357587	Safety and Feasibility of PD-1 Blockade in the Treatment of Rectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04357587	
390	NCT04429542	Study of Safety and Tolerability of BCA101 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429542	Nicht E2
391	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857	Nicht E1
392	NCT04508140	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508140	Nicht E2
393	NL7574	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7574	Nicht E2
394	PER-002-20	CHEMORADIO THERAPY WITH OR WITHOUT PEMBROLIZUMAB FOR THE TREATMENT OF HIGH-RISK, LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-002-20	Nicht E1
395	PER-016-15	Pembrolizumab as First Line Treatment in Subjects with Recurrent/Metastatic HNSCC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-15	Nicht E1
396	PER-017-15	A PHASE II CLINICAL TRIAL OF PEMBROLIZUMAB AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH CISPLATIN+5-FLUOROURACIL IN SUBJECTS WITH RECURRENT OR METASTATIC GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (KEYNOTE-059). ICTRP. 2021.	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-15	
397	PER-029-19	OLAPARIB IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB IN HRRM AND/OR HRD POSITIVE CANCER. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-029-19	Nicht E2
398	PER-038-18	A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS CHEMOTHERAPY PLUS PLACEBO FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF PERSISTENT, RECURRENT, OR METASTATIC CERVICAL CANCER (KEYNOTE-826). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-18	Nicht E1
399	PER-046-19	PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND TRIAL OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) PLUS ENZALUTAMIDE PLUS ADT VERSUS PLACEBO PLUS ENZALUTAMIDE PLUS ADT IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER (MHSPC) (KEYNOTE-991). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-046-19	Nicht E1
400	PER-061-14	STUDY OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) COMPARED TO PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPIES IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-14	Nicht E1
401	PER-066-15	A RANDOMIZED OPEN-LABEL PHASE III STUDY OF SINGLE AGENT PEMBROLIZUMAB VERSUS SINGLE AGENT CHEMOTHERAPY PER PHYSICIAN'S CHOICE FOR METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER (MTNBC) – (KEYNOTE-119). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter:	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-066-15	
402	PER-066-20	PHASE 1B/2 STUDY OF ITU V937 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-066-20	Nicht E2
403	PER-068-15	A PHASE III STUDY OF PEMBROLIZUMAB VS. PHYSICIANS' CHOICE OF DOCETAXEL, PACLITAXEL OR IRINOTECAN IN 2L SUBJECTS WITH ADVANCED/METASTATIC ADENOCARCINOMA AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 20.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-068-15	Nicht E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-129 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 4-129 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 177

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) sind: • Progressionsfreies Überleben: Vergleich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (erhoben durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee [Blinded Independent Central Review, BICR] nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] 1.1) von Patienten, die mit Pembrolizumab bzw. einer Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b behandelt werden. <u>Hypothese:</u> Die Therapie mit Pembrolizumab verlängert das Progressionsfreie Überleben (Beurteilung durch BICR) im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b. • Gesamtüberleben: Vergleich des Endpunkts Gesamtüberleben von Patienten, die mit Pembrolizumab bzw. einer Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b behandelt werden. <u>Hypothese:</u> Die Therapie mit Pembrolizumab verlängert das Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b. Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR, sind: • Objektive Ansprechrates: Vergleich des Endpunkts objektive Ansprechrates (Beurteilung durch BICR) von Patienten, die mit Pembrolizumab bzw. einer Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b behandelt werden. <u>Hypothese:</u> Die Therapie mit Pembrolizumab erhöht die objektive Ansprechrates (Beurteilung durch BICR) im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b. Explorative Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR sind: - Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens 2. - Beurteilung des Progressionsfreien Überlebens durch BICR mittels immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (irRECIST). - Beurteilung der Dauer des Ansprechens durch BICR mittels RECIST 1.1. - Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten, die mit Pembrolizumab bzw. einer Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b behandelt werden, mittels den Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer 29 (EORTC QLQ-CR29). - Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten, die mit Pembrolizumab bzw. einer Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b behandelt werden, mittels des Fragebogens EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D). - Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der genetischen Variation und dem Ansprechen auf die Therapie. Variationen entlang des humanen Genoms (Keimbahn und Tumor) sollen analysiert werden und mit den klinischen Studienergebnissen eingeordnet werden. - Vergleich der chirurgischen Konversionsrate von Patienten, die mit Pembrolizumab bzw. einer Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b behandelt werden.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, offene, Phase-III-Studie Erwachsene Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR, wurden zur Erstlinienbehandlung 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: • Pembrolizumab • Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 am 17. März 2016 (Frankreich) Patienten müssen Pembrolizumab nach einer bestätigten Progression der Krebserkrankung absetzen. Spezifizierung der Ausschlusskriterien um Widersprüche in Bezug zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b zu klären. Patienten, die eine Progression/Rezidiv/Neuerkrankung einer anderen Malignität erfahren, die eine aktive Therapie bedarf, müssen die Studie abbrechen. Amendment 2 am 16. März 2016 (Großbritannien) Spezifizierung der Ausschlusskriterien um Widersprüche in Bezug zur Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b zu klären. Ergänzung verbotener Begleitmedikation für die Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b entsprechend der jeweiligen Gebrauchsinformationen. Ergänzung von Warnhinweisen für 5-Fluorouracil (5-FU). Hinzufügung von Untersuchungen für die physische Untersuchung von Patienten die in eine Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin (FOLFOX)-basierte Therapie randomisiert wurden. Amendment 3 vom 20. November 2017 (Global) Primäres Ziel der Studie wurde geändert von Progressionsfreies Überleben als einzigen Endpunkt auf Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben als co-primäre Endpunkte. Erhöhung der Fallzahl auf ca. 300 Patienten. Update des Zeitpunkts für die Interimsanalyse und finale Analyse und Festlegung einer neuen Interimsanalyse für das Progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben. Amendment 4 vom 30. April 2018 (Global): Die Zeitkomponente der Interimsanalyse 1 und 2 wurde um 3 Monate verlängert und die Alpha-Spending-Methode für das Progressionsfreie Überleben wurde geändert. Amendment 5 vom 17. Dezember 2019 (Global) Der Zeitpunkt der Interimsanalyse 2 (IA2) und der finalen Analyse für das Gesamtüberleben wurde geändert. Die IA2 wird nach ungefähr 209 Ereignissen für das Progressionsfreie Überleben stattfinden oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		24 Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem welcher Fall zuerst eintritt. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben wird nach ungefähr 190 Ereignissen für das Gesamtüberleben stattfinden oder 12 Monate nach der IA2, je nachdem welcher Fall zuerst eintritt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Schriftliche Einverständniserklärung liegt vor. 2. Mann oder Frau mit Alter ≥ 18 Jahren zum Zeitpunkt der Abgabe der Einverständniserklärung. 3. Lokal bestätigtes Vorliegen eines Kolorektalkarzinoms Stadium IV mit MSI-H oder dMMR. 4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus 0-1 innerhalb von 10 Tagen vor Behandlungsbeginn. 5. Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten. 6. Messbare Erkrankung zu Baseline basierend auf Beurteilung durch den Prüfarzt und RECIST 1.1-Kriterien. 7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest (Serum) 72 Stunden vor Behandlungsstart vorweisen. 8. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich bereiterklären adäquate Verhütungsmethoden zu nutzen. 9. Männer im zeugungsfähigen Alter müssen sich bereiterklären adäquate Verhütungsmethoden zu nutzen. 10. Adäquate Organfunktion. Ausschlusskriterien: 1. Systemische Vorbehandlung für das Kolorektalkarzinom Stadium IV. Patienten durften an der Studie teilnehmen wenn sie eine adjuvante Chemotherapie für die Behandlung eines früheren Stadiums des Kolorektalkarzinoms erhalten hatten, insofern diese mindestens 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde. 2. Teilnahme und Erhalt der Studienmedikation im Rahmen einer anderen Studie, oder aber Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfpräparat und Einnahme, oder aber Nutzung einer Prüfapparatur innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung. 3. Vorliegen einer aktiven Autoimmunerkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre, die eine systemische Behandlung erforderte. Eine Ersatztherapie (z. B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ersatz von Thyroxin, Insulin oder physiologischen Corticosteroiden für adrenale- oder Hypophysen-Insuffizienz) galt nicht als systemische Behandlung. 4. Diagnose einer Immundefizienz oder Erhalt einer systemischen Therapie mit Steroiden oder jeglicher anderer Form von Immunsuppressiva innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung. 5. Erhalt einer Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung, ohne sich von den Nebeneffekten der Therapie erholt zu haben. Patienten die eine palliative Strahlentherapie für periphere Lokalisationen erhielten (z. B. Knochenmetastasen), konnten in die Studie aufgenommen werden bevor die 4 Wochen verstrichen waren, mussten sich aber von jeglichen akuten Nebenwirkungen erholt haben. 6. Vorliegen bekannter Metastasen im zentralen Nervensystem und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen könnten bei stabiler Metastasierung an der Studie teilnehmen, wenn sie innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn keine Steroide eingenommen hatten. Diese Ausnahme galt nicht für die karzinomatöse Meningitis, da diese Patienten ausnahmslos von der Studie ausgeschlossen wurden. 7. Größerer chirurgischer Eingriff, offene Biopsie oder signifikante traumatische Verletzung innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. 8. Frühere Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (z. B. Anti- Programmed Cell Death 1 [PD-1]-, Anti- Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1]-, Anti- Programmed Cell Death-Ligand 2 [PD-L2]- oder Anti-Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4 [CTLA-4-Substanz], etc.). 9. Vorliegen einer weiteren Malignität die progredient war oder eine aktive Therapie erfordert. Ausnahmen stellen weißer Hautkrebs (kein Melanom), der potenziell kurativ behandelt wurde, und das Zervixkarzinom in situ dar. 10. Erhalt eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 30 Tagen vor Erhalt der Studienmedikation. 11. Nachweis oder Krankheitsgeschichte jeglichen Zustands, Therapie, oder Laboranomalie, die die Studienergebnisse verzerren könnte, die volle Teilnahme des Patienten an der Studie gefährden könnte oder aber die Einschätzung gemäß des Prüfarztes, dass die Teilnahme an der Studie nicht im besten Interesse des Patienten sei.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		12. Vorliegen einer Humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Infektion (Nachweis über HIV-1/2-Antikörper), aktive chronische oder akute Hepatitis B (z. B. Hepatitis B Surface Antigen [HBsAg]-reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. Detektion von Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure [HCV-RNA]). 13. Nachweis oder Krankheitsgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung, oder aktive nicht-infektiöse Pneumonitis. 14. Vorliegen einer aktiven Tuberkulose (Bacillus tuberculosis). 15. Vorliegen einer aktiven Infektion, die eine systemische Therapie erfordert. 16. Psychiatrische Störung oder Missbrauch von Substanzen die die Teilnahme an der Studie gefährden würden. 17. Schwanger oder stillend, oder Patienten erwarten Schwangerschaft oder Vaterschaft während der Teilnahme an der Studie, startend zum Zeitpunkt des Screenings bis zu 180 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation einer Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b oder 120 Tage nach der letzten Dosis Pembrolizumab.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	120 Studienzentren in 23 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Singapur, Südafrika, Südkorea, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan und Vereinigte Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Pembrolizumab: 200 mg als 30-minütige intravenöse (i. v.) Infusion alle 3 Wochen mFOLFOX6: - Oxaliplatin 85 mg/m² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen - Folinsäure 400 mg/m² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen oder oder (L)Folinsäure 200 mg/m² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen 5-FU 400 mg/m² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach 5-FU 1200 mg/m²/Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen mFOLFOX6 + Bevacizumab:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Oxaliplatin 85 mg/m² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen • Folinsäure 400 mg/m² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen oder oder (L)Folinsäure 200 mg/m² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen • 5-FU 400 mg/m² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach 5-FU 1200 mg/m²/Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen • Bevacizumab 5 mg/kg Körpergewicht (KG) über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen mFOLFOX6 + Cetuximab: • Oxaliplatin 85 mg/m² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen • Folinsäure 400 mg/m² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen oder oder (L)Folinsäure 200 mg/m² i. v. über zwei Stunden einmal alle zwei Wochen • 5-FU 400 mg/m² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach 5-FU 1200 mg/m²/Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen • Cetuximab 400 mg/m² i. v. einmalig über zwei Stunden, danach wöchentlich 250 mg/m² i. v. über eine Stunde FOLFIRI: • Irinotecan 180 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen • Folinsäure 400 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen oder (L)Folinsäure 200 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten • 5-FU 400 mg/m² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach 5-FU 1200 mg/m²/Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen FOLFIRI + Bevacizumab: • Irinotecan 180 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen • Folinsäure 400 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen oder (L)Folinsäure 200 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten • 5-FU 400 mg/m² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach 5-FU 1200 mg/m²/Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bevacizumab 5 mg/kg KG über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen FOLFIRI + Cetuximab: - Irinotecan 180 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen - Folinsäure 400 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten einmal alle zwei Wochen oder (L)Folinsäure 200 mg/m² i. v. über 30-90 Minuten 5-FU 400 mg/m² i. v. Bolus einmal alle zwei Wochen, danach 5-FU 1200 mg/m²/Tag an Tag eins und zwei (2400 mg/m² über 46-48 Stunden) i. v. alle zwei Wochen - Cetuximab 400 mg/m² i. v. einmalig über zwei Stunden, danach wöchentlich 250 mg/m² i. v. über eine Stunde
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: - Progressionsfreies Überleben gemäß BICR und RECIST 1.1 (d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt) - Gesamtüberleben (d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache) Sekundäre Zielkriterien: - Objektive Ansprechrates gemäß BICR und RECIST 1.1 (d. h. der Anteil an Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen zeigen) - Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Gesamtüberleben wurde zum primären Zielpunkt hinzugefügt, da dieser Endpunkt als „Goldstandard“ gilt, um die Wirksamkeit einer Therapie zu zeigen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte Fallzahl beträgt ca. 300 Patienten. Die Fallzahlberechnung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben basiert auf folgenden Annahmen: - Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 13 Monaten im Kontrollarm. - Eine Rekrutierungsphase von 30 Monaten nach der Randomisierung des ersten Patienten und einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Follow-Up-Phase von mindestens 12 Monaten nach Absolvierung der Rekrutierungsphase. - Die jährliche Abbruchrate liegt bei 5 %. Die Fallzahlberechnung für den Endpunkt Gesamtüberleben basiert auf den folgenden Annahmen: - Der Endpunkt Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 24 Monaten im Kontrollarm. - Eine Rekrutierungsphase von 30 Monaten nach der Randomisierung des ersten Patienten und einer Follow-Up-Phase von mindestens 33,5 Monaten nach Absolvierung der Rekrutierungsphase. - Die jährliche Abbruchrate liegt bei 2 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalyse 1 (IA1):</u> - Nach ca. 162 Ereignissen für das Progressionsfreie Überleben oder 6 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten. - Anzahl der geschätzten Ereignisse für das Gesamtüberleben: 95. <u>Interimsanalyse 2 (IA2):</u> - Nach ca. 209 Ereignissen für das Progressionsfreie Überleben oder 24 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem welcher Fall zuerst eintritt. - Anzahl der geschätzten Ereignisse für das Gesamtüberleben: 135. <u>Finale Analyse für das Gesamtüberleben:</u> - Nach ca. 190 Ereignissen für das Gesamtüberleben oder 12 Monate nach der IA2, je nachdem welcher Fall zuerst eintritt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels Interaktivem Voice Response System / Interaktivem Web Response System (IVRS/IWRS) im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme der unverblindeten Studie.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurden keine Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung berücksichtigt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme der unverblindeten Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme der unverblindeten Studie.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patienten waren nicht verblindet. c) Die Daten der Bildgebung wurden zentral durch unabhängige Radiologen bewertet, die kein Wissen über die Behandlung hatten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Zielkriterien: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben - Analysepopulation: Intention-to-Treat (ITT)-Population (alle randomisierten Patienten) - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode - Behandlungsunterschiede werden über einen Log-Rank-Test für die ITT-Population bestimmt und der p-Wert wird dargestellt. - Schätzung des Hazard Ratio (HR) und 95 %-Konfidenzintervall (KI) über stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron’s-Tie-Handling-Methode Sekundäre Zielkriterien: Objektive Ansprechrare - Analysepopulation: ITT-Population - Behandlungsunterschiede werden über die Miettinen-und-Nurminen-Methode mit 95 %-KI bestimmt. Sicherheitszielkriterien: - Analysepopulation: All-Subjects-as-Treated (ASaT)-Population (alle randomisierten Patienten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben) Tier 1: - Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI und p-Wert - Deskriptive Statistik Tier 2: - Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI und p-Wert - Deskriptive Statistik Tier 3: - Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Für die primären Zielkriterien wurden folgende Subgruppen analysiert: - Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) - Alter (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre) - Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1) - Region (Asien vs. Westeuropa/Nordamerika vs. Rest der Welt) - Metastasen (Hepatisch oder pulmonal vs. Andere Metastasen) - Diagnose (Rezidiv vs. Neu diagnostiziertes Stadium) - BRAF Mutationsstatus (BRAF/KRAS/NRAS alle Wildtyp vs. BRAF V600E mutiert) - KRAS/NRAS Mutationsstatus (BRAF/KRAS/NRAS alle Wildtyp vs. KRAS oder NRAS mutiert) - Lokalisation des Primärtumors (Rechtsseitig vs. Linksseitig) Sensitivitätsanalysen: Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurden in Abhängigkeit der Situation (Vorliegen einer Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Antitumorthherapie und Anzahl an verpassten Krankheitsbewertungen) je zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die sich im Zeitpunkt der Zensierung unterschieden.
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-219.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pembrolizumab a) n = 153 b) n = 153 c) n = 153 Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b a) n = 154 b) n = 143 c) n = 154
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Pembrolizumab (n = 94) Unerwünschte Ereignisse (n = 22) Klinische Krankheitsprogression (n = 9) Komplettes Ansprechen (n = 9) Protokollverletzung (n = 0) Entscheidung des behandelnden Arztes (n = 3) Krankheitsprogression (n = 50) Widerruf der Studienteilnahme (n = 1) Chemotherapie +/- Bevacizumab oder Cetuximab^b (n = 148) Therapie nicht erhalten (n = 11) <u>Initiale Behandlungsphase:</u> Unerwünschte Ereignisse (n = 17) Klinische Krankheitsprogression (n = 6) Komplettes Ansprechen (n = 4) Protokollverletzung (n = 1) Entscheidung des behandelnden Arztes (n = 12) Krankheitsprogression (n = 86) Widerruf der Studienteilnahme (n = 11) <u>Cross-over auf Pembrolizumab:</u> Unerwünschte Ereignisse (n = 10) Klinische Krankheitsprogression (n = 3) Komplettes Ansprechen (n = 2) Entscheidung des behandelnden Arztes (n = 1) Krankheitsprogression (n = 14)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Erste Visite des ersten Patienten: 30. November 2015. Studie laufend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010. b: mFOLFOX6 oder mFOLFOX6 + Bevacizumab oder mFOLFOX6 + Cetuximab oder FOLFIRI oder FOLFIRI + Bevacizumab oder FOLFIRI + Cetuximab. 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.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

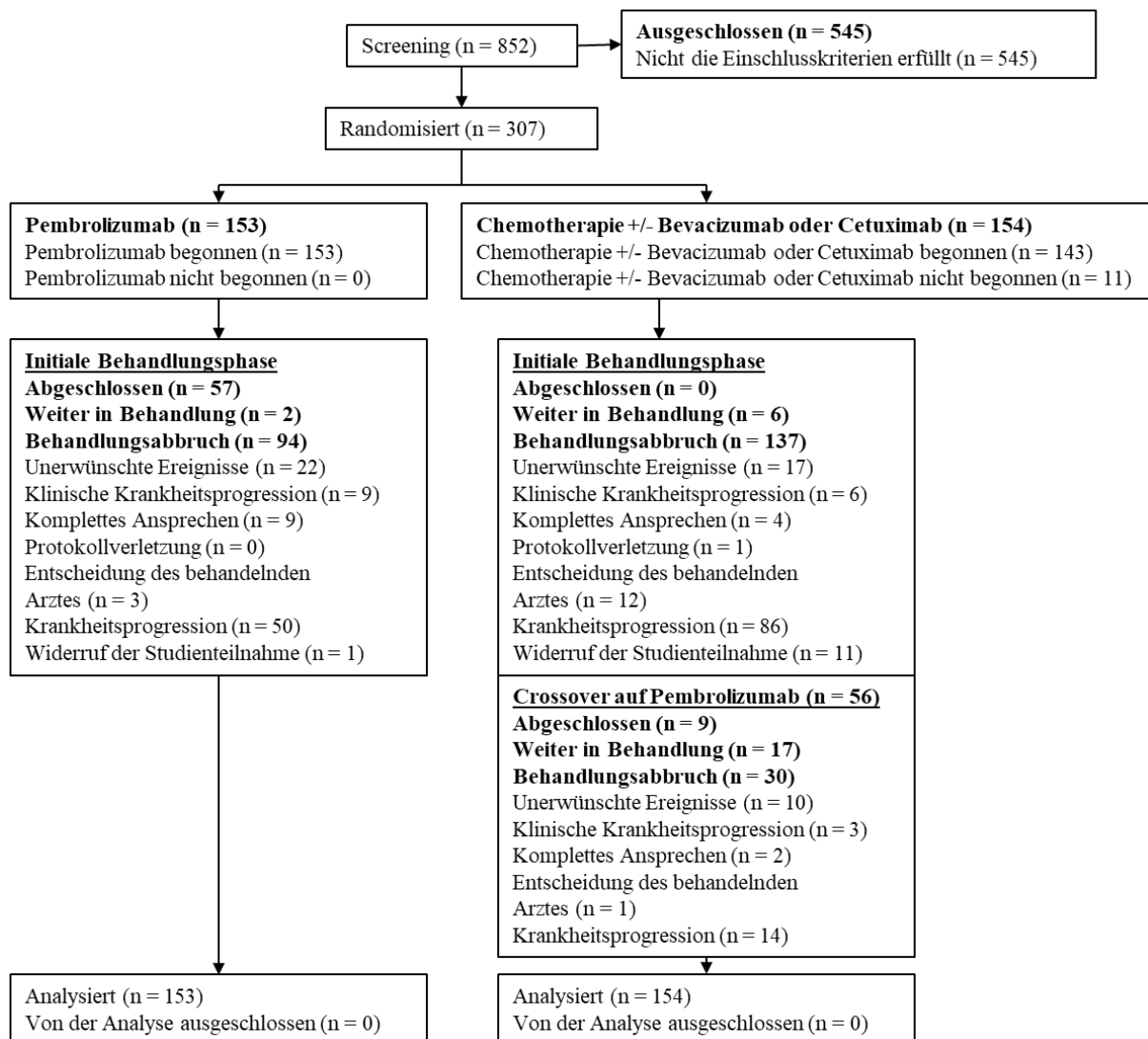


Abbildung 4-219: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 177
 CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

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 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 177

Studie: **KEYNOTE 177****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MERCK & CO. INC., Kenilworth NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 177 (P177V01MK3475): A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). 2020.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 177 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 177 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesings waren die Endpunkterheber nicht 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** ☐ **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 Studie KEYNOTE 177 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, umfassen den gemäß Protokoll erlaubten (a) Therapiewechsel vom Kontrollarm zu einer Therapie mit Pembrolizumab (Cross-over), wenn eine Progression vorliegt, deren Auswertung durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) erfolgt ist, oder (b) Therapiewechsel vom Kontrollarm zu einer anderen anti-PD-1/PD-L1-Therapie (weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.4). Jedoch ist der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann daher von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht 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 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 177 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. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes erfolgt durch den unverblindeten Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 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. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Prüfer nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Endpunkterheber waren somit für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens 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 ☐ 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 ergänzenden Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 177 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfer nicht verblindet. Die Bewertung der Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Endpunkterheber waren somit für diese Endpunkte verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf die ergänzenden Morbiditätsendpunkte. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ergänzenden Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens als niedrig bewertet.

Endpunkt: Ergänzende Morbiditätsendpunkte (Progressionsfreies Überleben 2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Prüfer nicht verblindet. Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 wurde anhand von RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben, dies wurde nicht durch BICR bestätigt, daher ist der Endpunkterheber nicht verblindet für diesen Endpunkt.

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 ☐ 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 Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben 2 wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 177 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Prüfarzte nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf den ergänzenden Morbiditätsendpunkt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den ergänzenden Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben 2 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-CR29)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt durch den unverblindeten Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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 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. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesings waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) 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 177 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.

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.